



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ **Αρ. Φύλλου 674**

30 Μαΐου 2002

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθ. 260026

Τροποποίηση του παραρτήματος της Κοινής Υπουργικής Απόφασης αριθ. 366527/96 (ΦΕΚ 1102/Β) «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της αξιολόγησης των πρόσθετων υλών στη διατροφή των ζώων» σε συμμόρφωση προς την Οδηγία 2001/79/ΕΚ της Επιτροπής.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ - ΓΕΩΡΓΙΑΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

α. του άρθρου 1 παρ. 1, 2 και 3 του Ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του κοινοτικού δικαίου» (Α΄ 34), όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 του Ν. 1440/1984 «Συμμετοχή της Ελλάδος στο κεφάλαιο στα αποθεματικά και τις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας Επενδύσεων στο Κεφάλαιο τη Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακος και Χάλυβος και του Οργανισμού Εφοδιασμού ΕΥΡΑΤΟΜ» (Α΄ 70) και του άρθρου 65 του Ν. 1892 (Α΄ 101).

β. του άρθρου 14 παρ. 4 του Ν. 1316/1983 «Ίδρυση, οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ), της Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας (ΕΦ) και της Κρατικής Φαρμακαποθήκης (ΚΦ) και τροποποίηση της Φαρμακευτικής νομοθεσίας και άλλες διατάξεις» (Α΄ 3), όπως τροποποιήθηκε με το άρθρο 1 παρ. 5 του Ν. 1965/1991 (Α΄ 146) και του Ν. 2519/97 (Α΄ 165).

γ. του άρθρου 29Α του Ν. 1558/1986 «Κυβέρνηση και κυβερνητικά όργανα» (Α΄ 134), όπως αυτό προστέθηκε με το άρθρο 27 του Ν. 2081/1992 (Α΄ 154) και αντικαταστάθηκε από το άρθρο 1 παρ. 2α του Ν. 2469/1997 (Α΄ 38).

δ. της με αριθμό 399580/30.10.2001 κοινής απόφασης του Πρωθυπουργού και του Υπουργού Γεωργίας «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Γεωργίας Ευάγγελο Αργύρη και Φώτη Χατζημιχάλη» (Β΄ 1479).

2. Την υπ' αριθμ. Ο-59/14.1.2002 εισήγηση του ΕΟΦ.

3. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Άρθρο 1

Σκοπός της παρούσας υπουργικής απόφασης είναι η τροποποίηση του Παραρτήματος της κοινής υπουργικής απόφασης 366527/1996 «Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της αξιολόγησης των προσθέτων υλών στην διατροφή των ζώων» (ΦΕΚ 1102 Β΄/6.12.1996), σε συμμόρφωση προς τις διατάξεις της οδηγίας 2001/79 ΕΚ της Επιτροπής της 17ης Σεπτεμβρίου 2001 «για την τροποποίηση της οδηγίας 87/153 ΕΟΚ του Συμβουλίου, για τον καθορισμό κατευθυντήριων γραμμών για την αξιολόγηση των προσθέτων που χρησιμοποιούνται για τη διατροφή των ζώων» (ΕΕ αριθμ. L 267 της 6.10.2001, σελ. 1).

Άρθρο 2
(Άρθρο 1 Οδηγίας 2001/79/ΕΚ)

Το παράρτημα της κοινής υπουργικής απόφασης αριθμ. 366527/6.12.1996 (Β΄ 1102), αντικαθίσταται με το Παράρτημα που προσαρτάται στην παρούσα απόφαση, αποτελεί αναπόσπαστο μέρος αυτής και έχει ως εξής:

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΜΕΡΟΣ 1
ΠΡΟΣΘΕΤΑ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΚΑΙ ΕΝΖΥΜΑ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Το παρόν έγγραφο παρέχει τις κατευθυντήριες γραμμές για την κατάρτιση των φακέλων των ουσιών και παρασκευμάτων που υποβάλλονται για έγκριση προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως πρόσθετα ζωοτροφών, ή ήδη εγκεκριμένων προσθέτων προκειμένου να δοθεί άδεια για νέα χρήση τους. Ο όρος «πρόσθετο», κατά την έννοια αυτών των κατευθυντήριων γραμμών, σημαίνει τις χημικώς καθορισμένες δραστικές ουσίες ή τα παρασκευάσματα που περιέχουν δραστικές ουσίες, στην κατάσταση στην οποία θα ενσωματωθούν στα προμείγματα και τις ζωοτροφές. Οι φάκελοι πρέπει να επιτρέπουν την αξιολόγηση των προσθέτων βάσει του σημερινού επιπέδου γνώσεων και την εξασφάλιση της συμμόρφωσής τους με τις βασικές αρχές που έχουν καθορισθεί για την έγκρισή τους, όπως αυτές περιλαμβάνονται στις διατάξεις του άρθρου 3Α της υπουργικής απόφασης, αριθ. 332792/2001 (ΦΕΚ 875 Β΄/9.7.2001).

Όταν ένας φάκελος αφορά πρόσθετο το οποίο αποτελείται από ή περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς κατά την έννοια του άρθρου 2, παρ. 1 και 2, της

Οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Συμβουλίου (EEL 106 της 17.4.2001), ο φάκελος αυτός πρέπει να περιλαμβάνει τις πρόσθετες πληροφορίες που καθορίζονται στο άρθρο 7 της υπουργικής απόφασης 332792/2001 (ΦΕΚ 875 Β΄/2001), επιπλέον των πληροφοριών που απαιτούνται από τις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές.

Οι φάκελοι πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομερείς εκθέσεις για όλες τις μελέτες που έχουν εκπονηθεί, παρουσιαζόμενες με τη σειρά και την αρίθμηση που προτείνεται σε αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές. Πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν παραπομπές και αντίγραφα όλων των δημοσιευμένων επιστημονικών στοιχείων που σχετίζονται με την αξιολόγηση του προσθέτου. Ο φάκελος πρέπει να υποβάλλεται και σε ηλεκτρονική μορφή. Σκοπός των μελετών είναι να αποδεικνύουν την ασφαλή χρήση του προσθέτου όσον αφορά:

α) το είδος στόχο στα προτεινόμενα επίπεδα ενσωμάτωσης στις ζωοτροφές

β) εκείνους που ενδέχεται να εκτεθούν στο πρόσθετο μέσω της εισπνοής, ή άλλης επαφής με το πρόσθετο δια του βλεννογόνου, των οφθαλμών ή του δέρματος κατά τη μεταφορά και αποθήκευση του προσθέτου, είτε άμεσα είτε όταν το πρόσθετο είναι ενσωματωμένο στα προμείγματα ή τις ζωοτροφές

γ) τους καταναλωτές που προσλαμβάνουν τρόφιμα που προέρχονται από ζώα που έχουν λάβει το πρόσθετο, τα οποία ενδέχεται να περιέχουν κατάλοιπα του προσθέτου ή των μεταβολιτών του. Αυτό γενικά θα επιτευχθεί με τον καθορισμό μέγιστων επιτρεπόμενων ορίων καταλοίπων (MRL) και περιόδων αναμονής (withdrawal)

δ) τα ζώα και τους ανθρώπους μέσω της επιλογής και της διάδοσης γονιδίων αντιμικροβιακής ανθεκτικότητας

ε) το περιβάλλον σε σχέση με το πρόσθετο καθεαυτό ή με προϊόντα που προέρχονται από το πρόσθετο είτε άμεσα είτε έμμεσα με τα περιττώματα των ζώων.

Κατά κανόνα πρέπει να υποβάλλονται οι μελέτες που αφορούν τον προσδιορισμό της ταυτότητας, των όρων χρήσης, των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, των μεθόδων ελέγχου και της αποτελεσματικότητας του προσθέτου, καθώς και της μεταβολικής πορείας και των καταλοίπων, των φυσιολογικών και τοξικολογικών επιδράσεών του στα είδη στόχους. Όταν το πρόσθετο προορίζεται για μια κατηγορία ζώων που ανήκουν σε ένα καθορισμένο είδος, πρέπει να εκπονούνται μελέτες αποτελεσματικότητας και καταλοίπων στη συγκεκριμένη κατηγορία στόχο. Οι μελέτες που είναι αναγκαίες για την αξιολόγηση των κινδύνων που απειλούν την υγεία του ανθρώπου και το περιβάλλον, εξαρτώνται κυρίως από τη φύση του προσθέτου και τις συνθήκες χρήσης του. Ως προς το θέμα αυτό δεν εφαρμόζεται κανένας αυστηρός κανόνας. Εφόσον απαιτείται θα ζητούνται συμπληρωματικές πληροφορίες. Κάθε απουσία από το φάκελο στοιχείων που απαιτούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές πρέπει να αιτιολογείται. Ειδικότερα, η εκπόνηση μελετών μεταλλαξιγένεσης, καρκινογένεσης και μελετών τοξικότητας για την αναπαραγωγή, μπορεί να παραλείπεται μόνον εάν η χημική σύνθεση, η πρακτική εμπειρία, ή άλλοι παράγοντες εύλογα αποκλείουν την εμφάνιση τέτοιων επιπτώσεων.

Όλες οι μελέτες πρέπει να εκπονούνται και να γνωστοποιούνται σύμφωνα με τα κατάλληλα πρότυπα ποιότητας [π.χ. ορθή εργαστηριακή πρακτική σύμφωνα με την υπ. απόφαση 1146/1988 (ΦΕΚ 669 Β΄/1988)].

Πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνωμόνων για την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Οι συντάκτες τους, οι οποίοι πρέπει να διαθέτουν σχετική κατάρτιση και να αναγνωρίζονται ως εμπειρογνώμονες του συγκεκριμένου τομέα, δεν πρέπει να έχουν συμμετάσχει προσωπικά στη διεξαγωγή των δοκιμών που περιλαμβάνονται στο φάκελο. Οι εκθέσεις πρέπει να αξιολογούν κριτικά την τεκμηρίωση που υποβάλλει ο αιτών. Η απλή πραγματολογική περίληψη δεν είναι επαρκής.

Οι φυσικοχημικές, τοξικολογικές και οικοτοξικολογικές ιδιότητες προσδιορίζονται βάσει των μεθόδων που καθορίζονται στο Π.Δ. 329/1983 (ΦΕΚ 118 Α΄/8.9.1983) «Ταξινόμηση, συσκευασία και επίβλεψη των επικίνδυνων ουσιών σε συμμόρφωση προς τις οδηγίες του Συμβουλίου της Ε.Κ. 67/548/ΕΟΚ...» όπως τροποποιήθηκε από την υπ. απόφαση ΑΧΣ 388/2001 (Β 170/2002), ή βάσει ενημερωμένων μεθόδων που έχουν αναγνωριστεί διεθνώς από τους επιστημονικούς κύκλους. Η εφαρμογή άλλων μεθόδων πρέπει να αιτιολογείται.

Κάθε φάκελος θα περιλαμβάνει κατάλληλη περίληψη, πρόταση παραρτήματος και, ενδεχομένως, μια μονογραφία. Οι φάκελοι που αφορούν αντιβιοτικά, κοκκιδιοστατικά και άλλες φαρμακευτικές ουσίες, καθώς και αυξητικούς παράγοντες, πρέπει να περιλαμβάνουν απαραιτήτως μονογραφία συντεταγμένη σύμφωνα με το υπόδειγμα που παρατίθεται στο κεφάλαιο V, η οποία να καθιστά δυνατή την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό του σχετικού προσθέτου σύμφωνα με το άρθρο 9Δ της υπουργικής απόφασης αριθ. 332792/2001 (Β΄ 875). Για όλα τα πρόσθετα πρέπει να παρέχεται σημείωση ταυτοποίησης σύμφωνα με το υπόδειγμα του κεφαλαίου VI.

Τα πρόσθετα που προορίζονται αποκλειστικά για τη διατροφή των κατοικιδίων ζώων δεν είναι πάντοτε αναγκαίο να υποβάλλονται σε εξίσου διεξοδικές δοκιμές για την ανίχνευση τυχόν χρόνιων τοξικών, μεταλλαξιογόνων, αναπαραγωγικών τοξικών ή καρκινογόνων συνεπειών, όπως τα πρόσθετα που προορίζονται για τη διατροφή ζώων από τα οποία παράγονται προϊόντα για κατανάλωση από τον άνθρωπο. Στα κατοικίδια ζώα δεν απαιτείται η εκπόνηση μελετών καταλοίπων.

Η μελέτη της μεταβολικής πορείας του προσθέτου σε ζώα στόχους από τα οποία παράγεται τροφή για τον άνθρωπο και πειραματόζωα που χρησιμοποιούνται για δοκιμές τοξικότητας είναι αναγκαία προκειμένου:

α) να εξασφαλιστεί η εξαγωγή κατάλληλων στοιχείων για την τοξικότητα του μητρικού προσθέτου και κάθε μεταβολίτη παραγόμενου στο είδος στόχο στον οποίο ενδέχεται να εκτεθεί ο καταναλωτής. Για το σκοπό αυτό, είναι σημαντική η σύγκριση της μεταβολικής πορείας του προσθέτου στα ζωικά είδη στόχους και τα πειραματόζωα που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμές τοξικότητας

β) να προσδιοριστεί και να ποσοτικοποιηθεί το κατάλληλο (-α) κατάλοιπο(-α)-ιχνηθέτης(-ες) που θα χρησιμοποιηθεί(-ούν) για τον καθορισμό του MRL για το κατάλοιπο ιχνηθέτη και των περιόδων αναμονής για το τελικό προϊόν.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Κεφάλαιο I: Περίληψη των στοιχείων του φακέλου

Η περίληψη πρέπει να ακολουθεί τη σειρά των κατευθυντήριων γραμμών και να αναφέρεται σε όλα τα μέρη, παραπέμποντας στις σχετικές σελίδες του φακέλου. Πρέπει να περιλαμβάνει πρόταση η οποία να καλύπτει όλους τους όρους για τη χορήγηση της ζητούμενης έγκρισης.

2. Κεφάλαιο II: Ταυτότητα, χαρακτηριστικά και όροι χρησιμοποίησης του πρόσθετου, μέθοδοι ελέγχου

2.1 Ταυτότητα του προσθέτου

2.1.1 Προτεινόμενη(-ες) εμπορική(-ες) ονομασία(-ες)

2.1.2 Τύπος προσθέτου ανάλογα με τη βασική εφαρμογή του. Όταν είναι δυνατό, πρέπει να περιλαμβάνονται ενδείξεις του (των) τρόπου (-ων) δράσης. Κάθε άλλη χρήση της δραστικής ουσίας πρέπει να προσδιορίζεται.

2.1.3 Ποιοτική και ποσοτική σύσταση (δραστική ουσία, άλλα συστατικά, ξένες προσμείξεις, αποκλίσεις από παρτίδα σε παρτίδα). Σε περίπτωση που η δραστική ουσία αποτελεί μείγμα δραστικών συστατικών, τα οποία διακρίνονται σαφώς μεταξύ τους, τα κύρια συστατικά περιγράφονται ξεχωριστά και δίδονται οι αναλογίες του μείγματος.

2.1.4 Φυσική κατάσταση, κατανομή μεγέθους σωματιδίων, σχήμα σωματιδίων, πυκνότητα, φαινόμενη πυκνότητα. Για τα υγρά: ιξώδες, επιφανειακή τάση.

2.1.5 Μέθοδος παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης κάθε ειδικής κατεργασίας.

2.2 Χαρακτηριστικά της ενεργού ουσίας

2.2.1 Κοινόχρηστη ονομασία, χημική ονομασία κατά την ονοματολογία IUPAC (Διεθνής Ένωση Θεωρητικής και Εφαρμοσμένης Χημείας), άλλες διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες και συντομογραφίες. Αριθμός CAS (Chemical Abstract Service Number).

2.2.2 Συντακτικός τύπος, μοριακός τύπος και μοριακό βάρος.

Για δραστικές ουσίες που αποτελούν προϊόντα ζύμωσης: μικροβιακή καταγωγή (ονομασία και τόπος της συλλογής της καλλιέργειας αναγνωρισμένης ως διεθνούς αρχής κατάθεσης, κατά προτίμηση στην Ευρωπαϊκή Ένωση, όπου έχει κατατεθεί το στέλεχος, αριθμός κατάθεσης και όλα τα σχετικά μορφολογικά, φυσιολογικά, γενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά για την ταυτοποίησή του). Για τα γενετικά τροποποιημένα στελέχη, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη γενετική τροποποίηση.

2.2.3 Καθαρότητα

Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συντελούμενων χημικών και μικροβιακών προσμείξεων και τοξικών ουσιών, επιβεβαίωση της απουσίας οργανισμών παραγωγής.

2.2.4 Σχετικές ιδιότητες

Φυσικές ιδιότητες των χημικώς καθορισμένων ουσιών: σταθερά διαστάσεως, pKa, ηλεκτροστατικές ιδιότητες, σημείο τήξεως, σημείο ζέσεως, πυκνότητα, τάση ατμών, διαλυτότητα στο νερό και στους οργανικούς διαλύτες, Kow και Koc φάσματα μάζας και απορρόφησης, στοιχεία NMR, πιθανά ισομερή και άλλες σχετικές φυσικές ιδιότητες.

2.2.5 Παρασκευή, μέθοδοι καθαρισμού και χρησιμοποιούμενα μέσα και, για προϊόντα ζύμωσης, αποκλίσεις από παρτίδα σε παρτίδα.

2.3 Χαρακτηριστικά του προσθέτου: Φυσικοχημικές και τεχνολογικές ιδιότητες

2.3.1 Σταθερότητα κάθε παρασκευάσματος του προσθέτου κατά την έκθεση σε ατμοσφαιρικούς παράγοντες όπως φως, θερμοκρασία, pH, υγρασία, οξυγόνο και υλικό συσκευασίας. Αναμενόμενος χρόνος ζωής του προσθέτου όπως κυκλοφορεί στην αγορά.

2.3.2 Σταθερότητα κάθε παρασκευάσματος του προσθέτου κατά την παρασκευή και αποθήκευση των προμειγμάτων και των ζωοτροφών, ιδίως σταθερότητα σε πιθανές συνθήκες παραγωγής/αποθήκευσης (θερμότητα, υγρασία, πίεση/διάτμηση, χρόνος και υλικό συσκευασίας). Ενδεχόμενα προϊόντα αποσύνθεσης ή διάσπασης. Αναμενόμενος χρόνος ζωής του προσθέτου.

2.3.3 Άλλες κατάλληλες φυσικοχημικές και τεχνολογικές ιδιότητες προκειμένου να παραχθούν και διατηρηθούν ομοιογενή μείγματα στα προμείγματα και τις ζωοτροφές, ηλεκτροστατικές και αντισκονιακές ιδιότητες, διαλυτότητα στα υγρά.

2.3.4 Ενδεχόμενες ασυμβατότητες ή αλληλεπιδράσεις με ζωοτροφές, φορείς, άλλα εγκεκριμένα πρόσθετα ή φάρμακα.

2.4 Όροι χρήσης του προσθέτου

2.4.1 Όταν ένα πρόσθετο συνεπάγεται σημαντικές τεχνολογικές και ζωοτεχνικές επιπτώσεις, πρέπει να πληροί τις απαιτήσεις αμφότερων των αξιώσεων. Οι αξιώσεις για κάθε πρόσθετο πρέπει να αναγνωρίζονται και να αιτιολογούνται.

2.4.2 Προτεινόμενη τεχνολογική χρήση στην παραγωγή ζωοτροφών ή, ενδεχομένως, σε πρώτες ύλες.

2.4.3 Προτεινόμενος τρόπος χρήσης στη διατροφή των ζώων (π.χ. ζωικά είδη ή κατηγορίες και ομάδα ηλικίας/στάδιο παραγωγής ζώου, τύπος ζωοτροφής και αντενδείξεις).

2.4.4 Προτεινόμενη μέθοδος και επίπεδο ενσωμάτωσης σε προμείγματα και ζωοτροφές ή, ενδεχομένως, πρώτες ύλες, εκφραζόμενο ως αναλογία του προσθέτου και των χημικώς καθορισμένων ουσιών κατά βάρος για τα προμείγματα, τις ζωοτροφές ή, ενδεχομένως, τις πρώτες ύλες, με προτεινόμενη δόση στην τελική ζωοτροφή και προτεινόμενη διάρκεια περιόδου χορήγησης και αναμονής, κατά περίπτωση.

2.4.5 Πρέπει να παρέχονται στοιχεία από άλλες γνωστές χρήσεις της δραστικής ουσίας (π.χ. σε τρόφιμα, στην ιατρική ή στην κτηνιατρική, στη γεωργία και τη βιομηχανία).

2.4.6 Προτεινόμενο δελτίο δεδομένων ασφαλείας υλικού όπως προβλέπεται στην κοινή υπουργική απόφαση αριθ. 508/1991 (Β΄ 886), το οποίο προσδιορίζει και αναλύει τις λεπτομερείς ρυθμίσεις για το σύστημα ειδικής πληροφόρησης σχετικά με τα επικίνδυνα παρασκευάσματα κατ΄εφαρμογή των διατάξεων της κοινής υπουργικής απόφασης αριθ. 1197/1989 (Β΄ 567/1990) και, εάν είναι αναγκαίο, προτεινόμενα μέτρα για την πρόληψη των κινδύνων στους χώρους εργασίας και μέσα προστασίας κατά την παραγωγή, μεταφορά και αποθήκευση, κατά τη χρήση και τη διάθεση.

2.5 Μέθοδοι ελέγχου

2.5.1. Περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των κριτηρίων που αναφέρονται στα σημεία 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3, και 2.3.4.

2.5.2. Περιγραφή των μεθόδων ποιοτικής και ποσοτικής ανάλυσης για το συνήθη έλεγχο της δραστικής ουσίας στα προμείγματα και τις ζωοτροφές. Η εγκυρότητα της μεθόδου αυτής πρέπει να επιβεβαιωθεί σε δοκιμασία δακτυλίου που περιλαμβάνει τέσσερα τουλάχιστον εργαστήρια, ή να επιβεβαιωθεί εσωτερικά σύμφωνα με τις διεθνείς εναρμονισμένες κατευθυντήριες γραμμές για τον εσωτερικό έλεγχο εγκυρότητας των μεθόδων ανάλυσης (1) σε σχέση με τις ακόλουθες παραμέτρους: ικανότητα εφαρμογής, επιλεκτικότητα, βαθμονόμηση, ακρίβεια, εύρος, όριο ανίχνευσης, όριο ευαισθησίας ποσοτικού προσδιορισμού, ανθεκτικότητα και πρακτικότητα. Η αξιολόγηση των ανωτέρω χαρακτηριστικών πρέπει να αποδεικνύεται (2.5.4).

2.5.3. Περιγραφή των μεθόδων ποιοτικής και ποσοτικής ανάλυσης για τον προσδιορισμό του (των) κατάλοιπου (-ων) ιχνηθέτη(-ών) (2) της δραστικής ουσίας σε ιστούς στόχους και ζωικά προϊόντα.

2.5.4 Οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν στα σημεία 2.5.2 και 2.5.3 πρέπει να συνοδεύονται από πληροφορίες όσον αφορά την χρησιμοποιούμενη μέθοδο δειγματοληψίας, το ποσοστό ανάκτησης, την ορθότητα, την ακρίβεια, τα όρια ανίχνευσης, τα όρια ποσοτικού προσδιορισμού και τη χρησιμοποιούμενη διαδικασία ελέγχου εγκυρότητας. Πρέπει να διατίθενται πρότυπα αναφοράς της δραστικής ουσίας ή/και του (των) κατάλοιπου(-ων) ιχνηθέτη(-ών), καθώς και πληροφορίες σχετικά με τις βέλτιστες συνθήκες αποθήκευσης για αυτά τα πρότυπα αναφοράς.

Κατά το σχεδιασμό των μεθόδων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι τα όρια του ποσοτικού προσδιορισμού τους πρέπει να βρίσκονται κάτω από το MRL. Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καταλληλότητά τους για τρέχουσες μεθόδους ανάλυσης.

3. Κεφάλαιο ΙΙΙ. Μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του προσθέτου

3.1 Μελέτη των επιπτώσεων στις ζωοτροφές

Οι μελέτες αυτές αφορούν τεχνολογικά πρόσθετα όπως αντιοξειδωτικά, συντηρητικά, συνδετικές ύλες, γαλακτωματοποιητές, σταθεροποιητές, πηκτικά μέσα, τροποποιητές pH κ.λ.π., που χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση ή τη σταθεροποίηση των χαρακτηριστικών των προμειγμάτων και των ζωοτροφών, αλλά δεν έχουν άμεσες βιολογικές επιδράσεις στη ζωική παραγωγή. Όλες οι δραστηριότητες που αναφέρονται ή οι επιδράσεις των προσθέτων πρέπει να αιτιολογούνται με επιστημονικά στοιχεία.

Η αποτελεσματικότητα του προσθέτου πρέπει να αποδεικνύεται βάσει κατάλληλων κριτηρίων, όπως αυτά χρησιμοποιούνται σε αναγνωρισμένες αποδεκτές μεθόδους, σύμφωνα με τις προβλεπόμενες συνθήκες χρήσης, σε σύγκριση με τις κατάλληλες ζωοτροφές μάρτυρες. Οι μελέτες αυτές πρέπει να σχεδιάζονται και να διενεργούνται έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η στατιστική εκτίμηση.

Παρέχονται πλήρεις πληροφορίες για τις δραστικές ουσίες, τα παρασκευάσματα, τα προμείγματα και τις ζωοτροφές που εξετάζονται, ενώ παρατίθεται και ο αριθμός αναφοράς των παρτίδων και οι λεπτομερείς συνθήκες επεξεργασίας και δοκιμών. Για κάθε πείραμα πρέπει να περιγράφονται οι θετικές και αρνητικές τεχνολογικές και βιολογικές επιδράσεις.

3.2 Μελέτη των επιπτώσεων στα ζώα

Οι μελέτες για τα ζωοτεχνολογικά πρόσθετα πρέπει να εκπονούνται σε είδη στόχους/κατηγορίες ζώων για τις οποίες προορίζεται το πρόσθετο, σε σύγκριση με αρνητικές ομάδες μάρτυρες (χωρίς αντιβιοτικά, αυξητικούς παράγοντες ή άλλες φαρμακευτικές ουσίες) και, ενδεχομένως, με ομάδες στις οποίες χορηγούνται στη συνιστώμενη δοσολογία ζωοτροφές που περιέχουν εγκεκριμένα από την ΕΕ πρόσθετα γνωστής αποτελεσματικότητας (θετικός έλεγχος).

(1) Έλεγχος εγκυρότητας μεθόδων - Ένας εργαστηριακός οδηγός, Γραμματεία EURACHEM, Εργαστήριο Κρατικού Χημείου, Teddington, Ηνωμένο Βασίλειο, 1996.

(2) Το κατάλοιπο ιχνηθέτης είναι κατάλοιπο η συγκέντρωση του οποίου βρίσκεται σε γνωστή σχέση με την ταχύτητα με την οποία η συγκέντρωση του συνολικού καταλοίπου στον ιστό στόχο μειώνεται στο μέγιστο επιτρεπόμενο όριο καταλοίπων.

Τα χρησιμοποιούμενα ζώα πρέπει να είναι υγιή και κατά προτίμηση να προέρχονται από ομοιογενή ομάδα.

Οι μελέτες πρέπει να επιτρέπουν την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προσθέτου σύμφωνα με τη γεωργική πρακτική της ΕΕ. Για όλες τις δοκιμές πρέπει να χρησιμοποιούνται παρόμοιοι σχεδιασμοί πρωτοκόλλων, όπου αυτό είναι δυνατό, έτσι ώστε να καθίσταται σε τελική ανάλυση δυνατός ο έλεγχος της ομοιογένειας των στοιχείων και η συλλογή τους (εφόσον αυτό αναφέρεται στις δοκιμές) για στατιστική εκτίμηση.

Δεν συνιστάται ενιαίος σχεδιασμός, αντίθετα παρέχεται στους επιστήμονες η διακριτική ευχέρεια επιλογής κατά το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των μελετών. Ο χρησιμοποιούμενος πειραματικός σχεδιασμός πρέπει να αιτιολογείται ανάλογα με την αξίωση για τη χρήση του προσθέτου, καθώς και να λαμβάνει υπόψη την κατάλληλη στατιστική ισχύ.

3.2.1 Για τα κοκκιδιοστατικά και τις άλλες φαρμακευτικές ουσίες

Πρέπει πρωτίστως να δίνεται σημασία στη διαπίστωση της ειδικής επενέργειας [π.χ. ελεγχόμενα είδη, επηρεαζόμενο(-α) στάδιο(-α) κύκλου ζωής] και ιδίως στις προφυλακτικές ιδιότητες (π.χ. νοσηρότητα, θνησιμότητα, αριθμός ωοκύστεων και έκταση αλλοιώσεων).

Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το αποτέλεσμα της απόδοσης της ζωοτροφής και με την αύξηση του βάρους του ζωντανού ζώου.

Τα απαιτούμενα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνεπάγονται τρία στάδια πειραματισμού στα ζώα για τα οποία προορίζεται η ουσία:

α) ελεγχόμενα πειράματα κλωβοστοιχίας (απλές και σύνθετες μολύνσεις)

β) ελεγχόμενες μελέτες σε κλωβούς στο επίπεδο του δαπέδου (εξομοιωμένες συνθήκες χρήσης)

γ) ελεγχόμενες δοκιμές κάτω από φυσικές συνθήκες (συνθήκες πραγματικής χρήσης).

Ταυτόχρονα, και εφόσον ενδείκνυται, στο πλαίσιο των δοκιμών αποτελεσματικότητας, πρέπει να καταγράφονται πρόσθετα στοιχεία ώστε να καθίσταται δυνατή η αξιολόγηση των συνεπειών στην ανάπτυξη και την αξιοποίηση της ζωοτροφής (πάχυνση πουλερικών, ωοτόκες όρνιθες και κουνέλια), και οι επιπτώσεις στη γονιμότητα των αυγών και εκκολαπτικότητα (εκτροφή πτηνών).

3.2.2 Για άλλα ζωοτεχνικά πρόσθετα

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τις επιδράσεις στη λήψη τροφής, το σωματικό βάρος, την απόδοση της ζωοτροφής (κατά προτίμηση με βάση ξηρές τροφές), την ποιότητα και την αποδοτικότητα του προϊόντος και κάθε άλλη παράμετρο ή όφελος για το ζώο, το περιβάλλον, τον παραγωγό ή τον καταναλωτή. Οι μελέτες πρέπει να περιλαμβάνουν, κατά περίπτωση, ένδειξη για τη σχέση δοσολογίας/αποτελέσματος.

3.2.3 Πειραματικές συνθήκες

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σε δύο τουλάχιστον διαφορετικές τοποθεσίες. Πρέπει να αναφέρονται ξεχωριστά, παρέχοντας λεπτομέρειες για τους ελέγχους και κάθε πειραματική επεξεργασία. Το πρωτόκολλο δοκιμών καταρτίζεται προσεκτικά σε σχέση με τα ακόλουθα γενικά περιγραφικά στοιχεία:

3.2.3.1 Αγέλες ή κοπάδια: τοποθεσία και μέγεθος, συνθήκες διατροφής και εκτροφής, μέθοδος διατροφής. Για τα υδρόβια είδη: μέγεθος και αριθμός δεξαμενών ή κλωβών στα εκτροφεία και ποιότητα νερού.

3.2.3.2 Ζώα: είδη (για υδρόβια είδη που προορίζονται για κατανάλωση από τον άνθρωπο, η ταυτοποίηση πρέπει να γίνεται με το κοινό όνομά τους ακολουθούμενο σε παρένθεση από το λατινικό τους όνομα ή την περιγραφή τους κατά το σύστημα του Λινναίου), φυλή, ηλικία, φύλο, μέθοδο ταυτοποίησης, στάδιο φυσιολογίας και γενική κατάσταση υγείας.

3.2.3.3 Αριθμός ομάδων δοκιμών και ομάδων μαρτύρων, καθώς και αριθμός ζώων κάθε ομάδας. Ο αριθμός των ζώων που συμμετέχουν στις δοκιμές πρέπει να επιτρέπει τη στατιστική ανάλυση. Οι μέθοδοι στατιστικής εκτίμησης πρέπει να δηλώνονται. Προκειμένου να παρουσιαστεί το αναφερόμενο αποτέλεσμα πρέπει να παρατίθενται τουλάχιστον τρεις (3) ανεξάρτητες συγκρίσιμες δοκιμές στο επίπεδο $p<0,05$ σε κάθε κατηγορία(-ίες) ζώων. Στην περίπτωση των μηρυκαστικών μπορεί να γίνει αποδεκτό χαμηλότερο επίπεδο πιθανότητας της τάξης του $p<0,10$. Η έκθεση πρέπει να περιλαμβάνει όλα τα ζώα ή τις πειραματικές μονάδες που συμμετέχουν στις δοκιμές. Περιπτώσεις οι οποίες δεν είναι δυνατόν να αξιολογηθούν λόγω έλλειψης ή απώλειας στοιχείων πρέπει να αναφέρονται, όπως επίσης και η κατανομή τους εντός των ομάδων των ταξινομημένων ζώων.

3.2.3.4 Σιτηρέσια: περιγραφή παρασκευής και ποσοτική σύσταση του (των) σιτηρεσίου(-ων) όσον αφορά τα χρησιμοποιούμενα συστατικά, τις σχετικές θρεπτικές ουσίες (αναλυτικές τιμές) και την ενέργεια. Αρχεία πρόσληψης τροφής.

3.2.3.5 Η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας (και, ανάλογα με την περίπτωση, των ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν για λόγους σύγκρισης) στις ζωοτροφές πρέπει να υπολογίζεται με ανάλυση ελέγχου, χρησιμοποιώντας την κατάλληλη αναγνωρισμένη μέθοδο. Αριθμός (-οί) αναφοράς των παρτίδων.

3.2.3.6 Ημερομηνία και ακριβής διάρκεια της δοκιμής. Ημερομηνία και χαρακτήρας των εξετάσεων που πραγματοποιήθηκαν.

3.2.3.7 Μελέτες καθορισμού δοσολογίας: σκοπός των μελετών αυτών είναι να αιτιολογηθεί η επιλογή μιας δόσης ή ενός φάσματος δόσεων που φέρεται να έχει τη μέγιστη αποτελεσματικότητα. Ο καθορισμός της δοσολογίας θα βασιστεί σε έλεγχο (χωρίς αντιβιοτικά, αυξητικούς παράγοντες ή άλλες φαρμακευτικές ουσίες) και τουλάχιστον τρία μη μηδενικά επίπεδα σε ζώα στόχους.

3.2.3.8 Η χρονική στιγμή εμφάνισης και η διάδοση κάθε ανεπιθύμητου αποτελέσματος επεξεργασίας σε άτομα ή ομάδες πρέπει να αναφέρεται (παρατίθενται λεπτομέρειες του προγράμματος παρατήρησης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη).

3.2.3.9 Όλα τα πρόσθετα που μελετήθηκαν σε συνθήκες αγροκτήματος πρέπει να παρέχουν έγκυρες αποδείξεις ασφάλειας για το χρήστη, τον καταναλωτή, τα ζώα και το περιβάλλον. Όταν ένα πρόσθετο δεν ικανοποιεί τις απαιτήσεις ασφάλειας του καταναλωτή, κάθε έρευνα που διεξάγεται πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να αποτρέπεται η είσοδος των ζωικών προϊόντων που προέρχονται από τα ζώα των δοκιμών στην ανθρώπινη τροφική αλυσίδα.

3.3 Μελέτες για την ποιότητα της ζωικής παραγωγής

Οι οργανοληπτικές, διατροφικές, υγειονολογικές και τεχνολογικές ιδιότητες των ζωικών προϊόντων πρέπει να εξετάζονται καταλλήλως.

3.4 Μελέτες για τις επιπτώσεις στα χαρακτηριστικά των ζωικών αποβλήτων.

Εάν το πρόσθετο προορίζεται για τη μετατροπή ορισμένων χαρακτηριστικών των ζωικών αποβλήτων (π.χ. άζωτο, φώσφορος, οσμή, όγκος), τότε απαιτούνται μελέτες που να αποδεικνύουν τις ιδιότητες αυτές.

4. Κεφάλαιο IV: Μελέτες σχετικά με την ασφαλή χρήση του προσθέτου

Οι μελέτες που σκιαγραφούνται σε αυτό το κεφάλαιο πρέπει να επιτρέψουν την αξιολόγηση:

- της ασφαλούς χρήσης του προσθέτου στα είδη στόχους,
- κάθε κινδύνου που συνδέεται με την επιλογή ή/και τη μεταφορά ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά και την αυξημένη αντοχή και αποβολή εντεροπαθογόνων,
- των κινδύνων που ενδέχεται να συνεπάγεται για τον καταναλωτή η κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν κατάλοιπα του προσθέτου ή των μεταβολιτών του,
- των κινδύνων που παρουσιάζει η εισπνοή του προσθέτου, ή άλλη επαφή με το προσθετικό δια του βλεννογόνου, των οφθαλμών ή του δέρματος των ανθρώπων που το μεταχειρίζονται ως έχει είτε ενσωματωμένο στα προμείγματα ή τις ζωοτροφές,
- του κινδύνου των επιπτώσεων στο περιβάλλον από το πρόσθετο καθεαυτό ή από προϊόντα που προέρχονται από το πρόσθετο είτε άμεσα είτε/και έμμεσα με τα περιττώματα των ζώων.

Οι γνωστές ασυμβατότητες ή/και αλληλεπιδράσεις μεταξύ του προσθέτου και των κτηνιατρικών φαρμάκων ή/και συστατικών του σιτηρεσίου του συγκεκριμένου είδους πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Οι μελέτες αυτές θα απαιτούνται κανονικά στο σύνολό τους για κάθε πρόσθετο, εκτός εάν η οδηγία προβλέπει ειδική εξαίρεση ή τροποποίηση.

Μια πιο περιορισμένη αίτηση που αφορά προτεινόμενη επέκταση της εγκεκριμένης χρήσης σε είδη τα οποία παρουσιάζουν φυσιολογικές και μεταβολικές ομοιότητες με εκείνα για τα οποία η χρήση του πρόσθετου έχει ήδη εγκριθεί, θα γίνεται κανονικά αποδεκτή. Αυτό το περιορισμένο σύνολο στοιχείων πρέπει να αποδεικνύει την ασφάλεια για το νέο είδος και την απουσία σημαντικών διαφορών όσον αφορά την μεταβολική πορεία και τα κατάλοιπα στους βρώσιμους ιστούς. Το προτεινόμενο MRL και η περίοδος αναμονής για το είδος πρέπει να αιτιολογούνται.

Προκειμένου να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι για τον καταναλωτή και ακολούθως να προσδιορισθεί το MRL και η περίοδος αναμονής, πρέπει να παρέχονται οι ακόλουθες πληροφορίες:

- η χημική σύνθεση της δραστικής ουσίας,
- ο μεταβολισμός στα προτεινόμενα είδη στόχους,
- η φύση των καταλοίπων σε αυτά τα είδη στόχους,
- μελέτη αραίωσης των καταλοίπων στους ιστούς,
- στοιχεία για τις βιολογικές επιδράσεις της δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών της.

Η γνώση της βιοδιαθεσιμότητας των καταλοίπων (ασύνδετων και συνδεόμενων) ενδέχεται επίσης να είναι χρήσιμη, κυρίως όταν παράγονται πολλοί μεταβολίτες και δεν παρατηρούνται κατάλοιπα ιχνηθέτες (βλέπε σημείο 4.1.3.3).

Επιπλέον, η γνώση της σύνθεσης και των φυσικοχημικών και βιολογικών ιδιοτήτων των κύριων αποβαλλομένων υλών που προέρχονται από το πρόσθετο είναι αναγκαία για τον καθορισμό της έκτασης των μελετών που απαιτούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου δυσμενών επιπτώσεων ή παραμονής στο περιβάλλον (βλέπε σημείο 4.5).

4.1 Μελέτες στα είδη στόχους

4.1.1 Δοκιμές αντοχής στα είδη στόχους/κατηγορίες ζώων

Ο σκοπός είναι να προσδιορισθεί ένα περιθώριο ασφάλειας (δηλαδή ένα περιθώριο ανάμεσα στο προτεινόμενο ανώτατο επίπεδο δόσης στις ζωοτροφές και το ελάχιστο επίπεδο που προκαλεί δυσμενείς επιδράσεις). Εντούτοις, ένα περιθώριο ασφάλειας με συντελεστή τουλάχιστον δέκα θεωρείται επαρκές ώστε να μην απαιτούνται περαιτέρω δοκιμές. Μια τέτοια δοκιμή ανοχής πρέπει να διενεργείται στα είδη στόχους/κατηγορίες ζώων κατά προτίμηση σε όλη τη διάρκεια της παραγωγικής περιόδου, αν και μια περίοδος δοκιμών ενός μηνός θα γίνεται κανονικά αποδεκτή. Αυτό απαιτεί τουλάχιστον την αξιολόγηση των κλινικών ενδείξεων και άλλων παραμέτρων προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι επιδράσεις στην υγεία των ζώων στόχων. Πρέπει να περιλαμβάνεται αρνητική ομάδα μάρτυρας (χωρίς αντιβιοτικά, αυξητικούς παράγοντες ή άλλες φαρμακευτικές ουσίες). Ενδέχεται επίσης να απαιτούνται πρόσθετες παράμετροι, ανάλογα με τη γενική τοξικολογική εικόνα. Στο κεφάλαιο αυτό πρέπει επίσης να αναφέρονται οποιεσδήποτε δυσμενείς επιδράσεις ανιχνεύθηκαν κατά τη διάρκεια των δοκιμών αποτελεσματικότητας.

Όταν το προϊόν προορίζεται για χρήση σε ζώα τα οποία ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν για αναπαραγωγή, πρέπει να εκπονούνται μελέτες προκειμένου να εντοπιστούν πιθανές μεταβολές στην αναπαραγωγική λειτουργία αρρένων ή θηλέων ή επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους, οι οποίες προκαλούνται από τη χορήγηση του υπό μελέτη προσθέτου.

4.1.2 Μικροβιολογική ασφάλεια του προσθέτου

4.1.2.1 Όλες οι μελέτες πρέπει να εκπονούνται με το υψηλότερο προτεινόμενο επίπεδο δόσης.

4.1.2.2 Εάν η δραστική ουσία παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση στο επίπεδο συγκέντρωσης στην τροφή, πρέπει να προσδιορίζεται η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) στα κατάλληλα παθογόνα και μη παθογόνα, ενδογενή και εξωγενή βακτηρίδια, σύμφωνα με τυποποιημένες διαδικασίες.

4.1.2.3 Δοκιμές για τον προσδιορισμό της ικανότητας του προσθέτου:

- να προκαλεί διασταυρούμενη αντοχή στα συναφή αντιβιοτικά,
- να επιλέγει ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη υπό πραγματικές συνθήκες στα είδη στόχους και, στην περίπτωση αυτή, μελέτες των γενετικών μηχανισμών για τη μεταφορά των γονιδίων αντοχής.

4.1.2.4 Δοκιμές για τον καθορισμό των επιδράσεων του προσθέτου:

- σε έναν αριθμό περιστασιακών παθογόνων που βρίσκονται στον πεπτικό σωλήνα (π.χ. εντεροβακτηρίδια, εντερόκοκκοι και κλωστρίδια),
- στην αποβολή ή έκκριση σχετικών ζωονοσογόνων μικροοργανισμών, π.χ. σαλμονέλα spp, καμπυλοβακτηρίδια spp.

4.1.2.5 Σε περιπτώσεις που η δραστική ουσία παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση, πρέπει να εκπονούνται μελέτες κάτω από πραγματικές συνθήκες για την παρακολούθηση της βακτηριακής αντοχής έναντι του προσθέτου.

4.1.3 Μεταβολισμός και μελέτες καταλοίπων

4.1.3.1. Στόχος των μελετών είναι:

- να προσδιορίσουν τις οδούς του μεταβολισμού της δραστικής ουσίας ως βάση για την τοξικολογική της αξιολόγηση,
- να αναγνωρίσουν τα κατάλοιπα και να προσδιορίσουν την κινητική τους στους βρώσιμους ιστούς και στα προϊόντα (γάλα, αυγά),
- να αναγνωρίσουν τις αποβαλλόμενες ουσίες ως προϋπόθεση για την αξιολόγηση των επιπτώσεων τους στο περιβάλλον.

Ορισμένες φορές, π.χ. για πρόσθετα που παράγονται με ζύμωση, ενδέχεται να είναι αναγκαία η επέκταση των μελετών αυτών σε άλλες ουσίες που προστίθενται ή παράγονται κατά τη διαδικασία της ζύμωσης. Η εμφάνιση σημαντικής τοξικότητας σε σχέση με εκείνη του δραστικού συστατικού του προσθέτου θα διασαφήνιζε την περίπτωση αυτή.

4.1.3.2 Φαρμακοκινητική

Ο προγραμματισμός και ο πειραματικός σχεδιασμός των μελετών πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ανατομική, φυσιολογική (ηλικία, τύπος, φύλο), ζωοτεχνική κατηγορία και τις περιβαλλοντικές ιδιαιτερότητες του πληθυσμού στόχου. Εφόσον χρειάζεται, πρέπει να εξετάζεται η επίδραση της εντερικής μικροχλωρίδας ή της μικροχλωρίδας του στομάχου των μηρυκαστικών, του εντεροηπατικού κύκλου ή της ελαττωμένης θρέψης. Η δοσολογία που εξετάζεται πρέπει να είναι εκείνη που προορίζεται για χρήση, και ενδεχομένως πολλαπλάσιά της, εάν αυτό αιτιολογείται. Η δραστική ουσία (συμπεριλαμβανομένης της επισημασμένης ουσίας) πρέπει να ενσωματώνεται στην τροφή, εκτός εάν αιτιολογείται η μη προσθήκη της.

Οι απαιτούμενες μελέτες είναι οι ακόλουθες:

- μεταβολική ισορροπία και κινητική στο πλάσμα/αίμα μετά τη χορήγηση μεμονωμένης δόσης προκειμένου να υπολογιστεί η ταχύτητα και ο βαθμός απορρόφησης, κατανομής και αποβολής (ούρα, κόπρανα, σπάραχνα, χολή εκπνεόμενος αέρας, γάλα ή αυγά),
- ταυτοποίηση των κύριων μεταβολιτών ($>10\%$) στα περιττώματα, εκτός εάν κάποιος ελάσσων μεταβολίτης ($<10\%$) φαίνεται να δημιουργεί τοξικολογικά προβλήματα,
- κατανομή του επισημασμένου υλικού σε ιστούς και προϊόντα μετά τη χορήγηση μεμονωμένης δόσης σε ζώα που βρίσκονται ήδη σε σταθερή κατάσταση ισορροπίας η οποία επιτεύχθηκε με μη επισημασμένο πρόσθετο.

Οι μελέτες που αναφέρθηκαν στα σημεία 4.1.3.1 και 4.1.3.2 πρέπει να χρησιμοποιούν ιχνηθέτη ισοτόπων ή κατάλληλες εναλλακτικές μεθόδους.

4.1.3.3 Μελέτη των καταλοίπων

- Ταυτοποίηση των καταλοίπων [μητρική ένωση, μεταβολίτες, προϊόντα αποσύνθεσης, συνδεδεμένα κατάλοιπα (1)] τα οποία αντιστοιχούν σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 10% του συνόλου των καταλοίπων (εκτός εάν κάποιος ελάσσων μεταβολίτης ενδέχεται να δημιουργήσει τοξικολογικά προβλήματα) στους βρώσιμους ιστούς και προϊόντα (γάλα, αυγά) σε μεταβολική ισορροπία, δηλαδή μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων της επισημασμένης ουσίας, αναλογία του καταλοίπου ιχνηθέτη επί του συνόλου των καταλοίπων,
- κινητική μελέτη των καταλοίπων στους ιστούς (συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος και των αυγών, εάν χρειάζεται) κατά τη διάρκεια της περιόδου αραίωσης μετά την επίτευξη σταθερής κατάστασης χρησιμοποιώντας το υψηλότερο προτεινόμενο επίπεδο μεταβολικής κατατομής, ταυτοποίηση του ιστού στόχου (2) και του καταλοίπου ιχνηθέτη,
- μελέτη εξάντλησης του καταλοίπου ιχνηθέτη από τους ιστούς στόχους (συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος και των αυγών εάν χρειάζεται) μετά την απόσυρση του προσθέτου ύστερα από την επαναλαμβανόμενη χορήγησή του στις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης σε επαρκή επίπεδα για την επίτευξη σταθερής κατάστασης, προκειμένου να προσδιορισθεί μια περίοδος αναμονής βάσει του καθορισμένου MRL,
- η περίοδος αναμονής (withdrawal) για το πρόσθετο δεν πρέπει να είναι μικρότερη από το χρονικό διάστημα που απαιτείται προκειμένου η συγκέντρωση του καταλοίπου ιχνηθέτη που καθορίζεται στον ιστό στόχο να πέσει κάτω από την τιμή του MRL (όριο εμπιστοσύνης 95%). Επιμέρους χρονικά σημεία, επιλεγμένα καταλλήλως με αναφορά στη φάση αραίωσης της δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών της, και τουλάχιστον τέσσερα ζώα ανά σημείο ανάλογα με το είδος (μέγεθος, γενετική μεταβλητότητα) πρέπει να θεωρούνται ως ελάχιστη απαίτηση(3).

4.2 Μελέτες σε πειραματόζωα

Οι μελέτες αυτές πρέπει να εκπονούνται με τη δραστική ουσία χρησιμοποιώντας διεθνώς αναγνωρισμένες τυποποιημένες μεθόδους δοκιμών, όπως περιγράφονται στις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με μεθοδολογικές λεπτομέρειες του ΟΟΣΑ ή στο Π.Δ. 329/1983 (ΦΕΚ 118 Α΄/8.9.1983) όπως ισχύει και σύμφωνα με τις αρχές ορθής εργαστηριακής πρακτικής. Η διεξαγωγή πρόσθετων μελετών για ιδιαίτερους μεταβολίτες που παράγονται από τα είδη στόχοι ενδέχεται να είναι απαραίτητη, εάν αυτοί δεν σχηματίζονται σε ικανοποιητικό βαθμό στα είδη των εργαστηριακών δοκιμών. Επίσης όταν υπάρχουν στοιχεία για τον άνθρωπο πρέπει ενδεχομένως να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφασιστεί τι πρόσθετες μελέτες πρέπει να εκπονηθούν.

4.2.1 Οξεία τοξικότητα

Οι μελέτες της οξείας τοξικότητας σε χορήγηση από το

(1) Τα συνδεδεμένα κατάλοιπα αντιστοιχούν στο υπολειμματικό τμήμα που δεν εξάγεται χρησιμοποιώντας φυσικοχημικά ή βιολογικά μέσα. Προέρχονται από τον ομοιοπολικό δεσμό ενός μεταβολίτη της ένωσης με κυτταρικά μακρομόροια.

(2) Ο ιστός στόχος είναι ο βρώσιμος ιστός που επιλέγεται για παρατήρηση για το σύνολο του καταλοίπων στο ζώο στόχο.

(3) Για τον καθορισμό μιας περιόδου αναμονής, οι προτεινόμενοι ελάχιστοι αριθμοί υγιών ζώων για δειγματοληψία σε κάθε θανάτωση ή χρονικό σημείο είναι οι ακόλουθοι:

- θηλάζοντα βοοειδή: οκτώ, συμπεριλαμβανομένων των ζώων σε δεύτερο ή ακόλουθο θηλασμό (τέσσερα βοοειδή υψηλής απόδοσης σε πρώιμο στάδιο θηλασμού και τέσσερα χαμηλής απόδοσης σε προχωρημένη στάδιο θηλασμού),
- άλλα μεγάλα ζώα: τέσσερα ανά χρόνο δειγματοληψίας
- πουλερικά: έξι ανά χρόνο δειγματοληψίας
- ωοτόκα πτηνά: δέκα αυγά ανά χρονικό σημείο,
- ψάρια: δέκα ανά χρόνο δειγματοληψίας

στόμα πρέπει να εκπονούνται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών. Ένα εργαστηριακό είδος μπορεί να αντικαθίσταται, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, από ένα είδος στόχο. Δεν είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί η ακριβής LD50, ο κατά προσέγγιση προσδιορισμός της ελάχιστης θανατηφόρου δόσης είναι κανονικά επαρκής. Προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός και η δοκιμασία που υφίστανται τα χρησιμοποιούμενα ζώα, η μέγιστη δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2000 mg/Kg σωματικού βάρους, συνιστάται δε η χρήση εναλλακτικών μεθόδων (δοκιμή ορίου, μέθοδος σταθερής δόσης, μέθοδος κατηγορίας οξείας τοξικότητας).

Οι κίνδυνοι για τους εργαζόμενους πρέπει να εκτιμώνται σε σειρά μελετών χρησιμοποιώντας το προϊόν (δραστική ουσία και φορέας στη μορφή στην οποία πρόκειται να διατεθεί στο εμπόριο). Πρέπει να εκπονούνται μελέτες για τον ερεθισμό του δέρματος και, στην περίπτωση που οι μελέτες αυτές δώσουν θετικά αποτελέσματα, πρέπει να υπολογίζεται ο ερεθισμός της βλεννογόνου μεμβράνης (π.χ. οφθαλμός). Πρέπει επίσης να εκτιμάται το αλλεργικό δυναμικό και το δυναμικό της ευαισθητοποίησης του δέρματος. Εάν το προϊόν είναι πιθανόν να σχηματίζει εισπνεύσιμη σκόνη ή ατμούς, πρέπει να διεξαχθούν μελέτες οξείας τοξικότητας κατόπιν εισπνοής.

4.2.2 Μελέτες γονοτοξικότητας που περιλαμβάνουν τη μεταλλαξιγένεση

Προκειμένου να εντοπισθούν οι δραστικές ουσίες και, ενδεχομένως, οι μεταβολίτες τους και τα προϊόντα αποσύνθεσης με μεταλλαξιογόνες και γονοτοξικές ιδιότητες, πρέπει να διεξάγεται ένας επιλέξιμος συνδυασμός τριών τουλάχιστον διαφορετικών δοκιμών γονοτοξικότητας. Η σειρά δοκιμών πρέπει κανονικά να περιλαμβάνει δοκιμές προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών συστημάτων συμπεριλαμβανομένων συστημάτων δοκιμών in vitro και in vivo σε θηλαστικά. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση των θηλαστικών.

Η επιλογή των δοκιμών σε σχέση με την αξιοπιστία τους κατά την αξιολόγηση των γονοτοξικών επιδράσεων σε διαφορετικούς γενετικούς μηχανισμούς στο γονίδιο, το χρωμόσωμα και το επίπεδο γονιδιώματος, πρέπει να αιτιολογείται. Από τα αποτελέσματα των δοκιμών, τη γενική εικόνα τοξικότητας της ουσίας και τη χρήση για την οποία προορίζεται, θα εξαρτηθεί αν ενδείκνυνται ή όχι πρόσθετες δοκιμές. Οι δοκιμές πρέπει να εκτελούνται εφαρμόζοντας καθιερωμένες, ενημερωμένες και έγκυρες διαδικασίες. Όταν στόχος της δοκιμής είναι ο μυελός των οστών, η έκθεση των κυττάρων στην ουσία της δοκιμής πρέπει να αποδεικνύεται σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος.

4.2.3. Μελέτες υποχρόνιας (90 ημερών) τοξικότητας σε χορήγηση από το στόμα

Η διάρκεια της δοκιμής πρέπει να είναι τουλάχιστον 90 ημέρες. Για πρόσθετα που προορίζονται για χρήση σε ζωικά είδη από τα οποία λαμβάνεται τροφή για τον άνθρωπο, οι μελέτες πρέπει να διεξάγονται σε δύο ζωικά είδη, εκ των οποίων το ένα δεν πρέπει να είναι τρωκτικό, που μπορεί να αποτελεί το είδος στόχο. Για πρόσθετα που προορίζονται για χρήση σε ζώα τα οποία δεν καταναλώνονται από τον άνθρωπο, αρκούν οι μελέτες στο είδος στόχο: η ενεργός ουσία πρέπει να χορηγείται από το στόμα τουλάχιστον σε τρία επίπεδα πλέον της χορήγησης σε μια ομάδα μάρτυρα, προκειμένου να προσδιοριστεί η δόση - αντίδραση.

Η μέγιστη δόση δημιουργεί κανονικά ενδείξεις βλαβερών επιδράσεων. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να παράγει καμία ένδειξη τοξικότητας.

4.2.4 Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε χορήγηση από το στόμα (συμπεριλαμβανομένων μελετών καρκινογένεσης)

Σε τουλάχιστον ένα είδος τρωκτικών πρέπει να διεξαχθεί μελέτη χρόνιας τοξικότητας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εξέταση καρκινογένεσης.

Η διεξαγωγή μελετών καρκινογένεσης ενδέχεται να μην είναι απαραίτητη εάν η δραστική ουσία και οι μεταβολίτες της:

- παράγουν σταθερά αρνητικά αποτελέσματα σε ένα κατάλληλο εύρος δοκιμών γονοτοξικότητας,
- δεν εμφανίζουν δομική συγγένεια με γνωστά καρκινογόνα, και
- δεν εμφανίζουν ενδείξεις δυνητικής (προ)νεοπλασίας σε αναλύσεις χρόνιας τοξικότητας.

4.2.5 Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή συμπεριλαμβανομένης της τερατογένεσης

4.2.5.1 Μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγή δύο γενεών

- Πρέπει να διεξάγονται μελέτες της αναπαραγωγικής λειτουργίας και να επεκτείνονται σε τουλάχιστον δύο θυγατρικές γενεές (F1,F2). Οι μελέτες αυτές μπορούν να συνδυάζονται με μελέτη τερατογένεσης. Η υπό μελέτη ουσία χορηγείται σε άρρενα και θήλεα σε κατάλληλο χρόνο πριν από τη συνεύρεση. Η χορήγηση συνεχίζεται μέχρι τον απογαλακτισμό της γενεάς F2.
- Όλες οι παράμετροι που αφορούν τη γονιμότητα, την κύηση, τον τοκετό, τη μητρική συμπεριφορά, το θηλασμό, την αύξηση και ανάπτυξη της γενεάς F1 από την γονιμοποίηση μέχρι την ωριμότητα και την ανάπτυξη της γενεάς F2 μέχρι τον απογαλακτισμό, πρέπει να παρατηρούνται προσεκτικά και να αναφέρονται.

4.2.5.2 Μελέτη τερατογένεσης

Η μελέτη τεταρογένεσης καλύπτει την εμβρυοτοξικότητα. Πρέπει να διεξάγεται σε δύο τουλάχιστον είδη.

4.2.6 Μεταβολισμός και μελέτες διάθεσης

Πρέπει να διεξάγονται μελέτες σχετικά με την απορρόφηση, την κατανομή στο σώμα των υγρών και των ιστών και τις οδούς απέκκρισης. Μεταβολική μελέτη που περιλαμβάνει τη μεταβολική ισορροπία και την ταυτοποίηση των κύριων μεταβολιτών στα ούρα και τα κόπρανα διενεργείται σε ζώα και των δύο φύλων και στα ίδια στελέχη με εκείνα που χρησιμοποιούνται στις τοξικολογικές μελέτες. Χορηγείται μεμονωμένη δόση του επισημασμένου μορίου (βλέπε σημείο 4.1.3) σε σταθερή κατάσταση ισορροπίας, η οποία επιτυγχάνεται με τη χρήση της μη επισημασμένης ενώσεως σε δοσολογία παρόμοια με το υψηλότερο επίπεδο που προτείνεται για χρήση στο ζώο στόχο.

4.2.7 Βιοδιαθεσιμότητα των καταλοίπων

Η αξιολόγηση των κινδύνων για τους καταναλωτές που σχετίζονται με ορισμένα κατάλοιπα τα οποία περιέχονται στη ζωική παραγωγή, κυρίως συνδεόμενα κατάλοιπα, είναι δυνατόν να λάβει υπόψη ένα επιπρόσθετο παράγοντα ασφαλείας, ο οποίος βασίζεται στον προσδιορισμό της βιοδιαθεσιμότητάς τους χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα πειραματόζωα και αναγνωρισμένες μεθόδους.

4.2.8 Άλλες ειδικές τοξικολογικές και φαρμακολογικές μελέτες

Εάν συντρέχει οποιοσδήποτε λόγος ανησυχίας, διεξάγονται περαιτέρω μελέτες οι οποίες παρέχουν χρήσιμες

πρόσθετες πληροφορίες για την αξιολόγηση της ασφάλειας της δραστικής ουσίας και των καταλοίπων της.

4.2.9 Προσδιορισμός ενός επιπέδου δόσης άνευ παρατηρούμενων επιδράσεων (NOEL).

Το σύνολο των παραπάνω αποτελεσμάτων μαζί με όλα τα σχετικά δημοσιευμένα στοιχεία (συμπεριλαμβανομένων όλων των κατάλληλων πληροφοριών για τις επιδράσεις της δραστικής ουσίας στον άνθρωπο) καθώς και πληροφορίες, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, για χημικές συνθέσεις που παρουσιάζουν στενή συγγένεια, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον προσδιορισμό ενός επιπέδου δόσης άνευ παρατηρούμενων επιδράσεων εκφρασμένου σε mg/kg βάρους σώματος ανά ημέρα. Επιλέγεται το χαμηλότερο NOEL.

Εντούτοις, το NOEL που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ανεκτής ημερήσιας δόσης (ADI) πρέπει να επιλέγεται, κατά περίπτωση, στη βάση των τοξικολογικών ή φαρμακολογικών επιδράσεων. Για ορισμένα πρόσθετα π.χ. αντιβακτηριακά, η ADI μπορεί να προσδιοριστεί καλύτερα με βάση τις επιδράσεις στην εντερική μικροχλωρίδα του ανθρώπου. Ελλείψει διεθνώς αποδεκτών και έγκυρων μεθόδων για την περιγραφή της εντερικής χλωρίδας, οι επιδράσεις σε επιλεγμένα και ευαίσθητα βακτηριακά στελέχη στα έντερα του ανθρώπου ενδέχεται να είναι καταλληλότερες.

4.3 Αξιολόγηση της ασφάλειας για τον άνθρωπο καταναλωτή

4.3.1 Προτεινόμενη ανεκτή ημερήσια δόση (ADI) του πρόσθετου

Εφόσον συντρέχει λόγος, προτείνεται η ADI.

Η ADI (εκφρασμένη ως mg του προσθέτου ή της ύλης που προέρχεται από το πρόσθετο ανά άτομο την ημέρα) υπολογίζεται διαιρώντας το επίπεδο δόσης άνευ παρατηρούμενων επιδράσεων με έναν κατάλληλο συντελεστή ασφάλειας και πολλαπλασιάζοντας με ένα μέσο ανθρώπινο σωματικό βάρος (σ.β) 60 Kg. Αυτό το επίπεδο δόσης άνευ παρατηρούμενων επιδράσεων που εκφράζεται ως mg ανά kg σ.β. την ημέρα, μπορεί να επιλεχθεί χρησιμοποιώντας τοξικολογικά ή φαρμακολογικά στοιχεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ADI που βασίζεται στις μικροβιολογικές ιδιότητες του προσθέτου ενδέχεται να είναι καταλληλότερη. Η επιλογή θα εξαρτηθεί από την ιδιότητα που είναι καταλληλότερη όσον αφορά τους κινδύνους για την υγεία του καταναλωτή.

Ο συντελεστής ασφάλειας που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ADI πρέπει να επιλέγεται λαμβάνοντας υπόψη τα ακόλουθα:

- τη φύση του βιολογικού αποτελέσματος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του επιπέδου δόσης άνευ παρατηρούμενων επιδράσεων,
- τη σημασία του αποτελέσματος αυτού για τον άνθρωπο και την αναστρεψιμότητα του αποτελέσματος αυτού,
- το εύρος και την ποιότητα των στοιχείων που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του επιπέδου δόσης άνευ παρατηρούμενων επιδράσεων,
- κάθε γνώση σχετικά με την (τις) επίδραση(-εις) των συστατικών του καταλοίπου.

Συνήθως χρησιμοποιείται συντελεστής ασφάλειας ίσος με 100 τουλάχιστον για τον υπολογισμό της ADI (δηλαδή ένας συντελεστής 10 για να εξισορροπεί τις δυνητικές αποκλίσεις μεταξύ των ειδών και ένας πρόσθετος συντελεστής 10 που εξισορροπεί τις πιθανές διαφορές απόκρισης μεταξύ των ανθρώπων). Όταν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη δραστική ουσία σε σχέση με τους ανθρώπους, ένας χαμηλότερος συντελεστής ασφάλειας μπορεί να γίνει αποδεκτός.

4.3.2 Προτεινόμενα μέγιστα επιτρεπόμενα όρια καταλοίπων (MRL) του προσθέτου

Για τον υπολογισμό του MRL γίνεται η υπόθεση ότι η πρόσληψη βρώσιμων ιστών, προϊόντων γάλακτος και αυγών αποτελεί την μοναδική πηγή πιθανής έκθεσης του ανθρώπου. Εάν αυτό δεν ισχύει, πρέπει να προβλέπονται άλλες πηγές.

Ορισμένες από τις ουσίες αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρόσθετα ζωοτροφών και για άλλες εφαρμογές. Σε τέτοιες περιπτώσεις τα υπολογισμένα MRL αναμένεται να είναι τα ίδια.

Ενδέχεται επίσης να παρουσιαστούν περιπτώσεις κατά τις οποίες υπολογίζονται με αυστηρά επιστημονικά κριτήρια διαφορετικά μέγιστα επιτρεπόμενα όρια καταλοίπων για κάθε χρήση, όταν η οδός, η ποσότητα και η συχνότητα των δόσεων και η διάρκεια της δοσολογίας, είναι επαρκώς διαφορετικές από εκείνες που είναι κατάλληλες για χρήση σε πρόσθετο ζωοτροφών, οπότε υπάρχουν ενδείξεις που υποδεικνύουν ότι η κινητική ή/και ο μεταβολισμός μπορεί να καταλήξουν σε διαφορετικές κατανομές καταλοίπων. Σε τέτοιες περιπτώσεις προβλέπεται η χρήση του αυστηρότερου MRL.

Για να υπολογισθεί το MRL, πρέπει να προσδιοριστεί η χημική φύση του σχετικού φαρμακευτικού υλικού το οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστούν τα επίπεδα καταλοίπων των ιστών. Αυτό αποκαλείται κατάλοιπο ιχνηθέτης. Το συστατικό αυτό των καταλοίπων δεν πρέπει απαραίτητα να είναι το από τοξικολογική άποψη σχετικό κατάλοιπο, αλλά πρέπει να επιλεχθεί ως δείκτης κατάλληλος για να αντιπροσωπεύσει το συνολικό σημαντικό κατάλοιπο. Οι αναλογίες του καταλοίπου ιχνηθέτη προς τα συνολικά κατάλοιπα σε σχέση με την ADI (δηλαδή η αναλογία καταλοίπου ιχνηθέτη/συνόλου ραδιενεργών καταλοίπων, καταλοίπου ιχνηθέτη/συνόλου βιολογικά ενεργών καταλοίπων) πρέπει να καθορίζονται σε όλα τα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια των μελετών αραίωσης. Ειδικότερα, η αναλογία αυτή πρέπει να είναι γνωστή κατά τον υπολογισμό του MRL. Πρέπει επίσης να παρατίθεται κατάλληλη αναλυτική μέθοδος για αυτό το κατάλοιπο ιχνηθέτη, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η συμμόρφωση με το MRL.

Κατά τον προσδιορισμό των MRL (εκφραζόμενα ως g/Kg του καταλοίπου ιχνηθέτη ανά kg βρώσιμου υγρού ιστού ή προϊόντος) στη βάση της ADI, πρέπει να εφαρμόζονται οι ακόλουθες τιμές ημερήσιας κατανάλωσης τροφίμων από τον άνθρωπο:

	Θηλαστικά	Πτηνά	Ιχθείς
Μυς	300g	300g	300g(*)
Συκώτι	100g	100g	
Νεφρά	50g	10g	
Λιπαρά	50g(**)	90g(***)	
+ Γάλα	1500g		
+ Αυγά		100g	

(*) Μύς και δέρμα σε φυσικές αναλογίες

(**) Για χοίρους, 50g λιπαρών και δέρματος σε φυσικές αναλογίες

(***) Λιπαρά και δέρμα σε φυσικές αναλογίες

Τα επιμέρους MRL σε διαφορετικούς ιστούς πρέπει να

εκφράζουν την κινητική αραίωσης των καταλοίπων σε εκείνους τους ιστούς των ζωικών ειδών που προορίζονται για χρήση. Απαιτείται αναλυτική μέθοδος με όριο ποσοτικού προσδιορισμού κατώτερου του MRL (βλέπε κεφάλαιο ΙΙ σημείο 2.5.3).

Εάν μια ουσία μπορεί να καταλήξει σε κατάλοιπο σε ιστούς και ζωική παραγωγή, το MRL πρέπει να προτείνεται με τέτοιο τρόπο ώστε η συνολική ποσότητα των τοξικολογικά (ή μικροβιολογικά) σημαντικών καταλοίπων που λαμβάνονται (1) σε ημερήσια βάση να είναι μικρότερη από την ADI (βλέπε τον πίνακα ανωτέρω).

Το MRL πρέπει να καθορίζεται μόνο μετά την εξέταση και την ενσωμάτωση άλλων δυνητικών πηγών έκθεσης του καταναλωτή σε συστατικά των καταλοίπων.

Για ορισμένα πρόσθετα, τα κατάλοιπα μπορεί να παρατηρηθούν σε τιμές κατώτερες από τις τιμές του MRL στο γάλα, τα αυγά ή το κρέας, οι οποίες ωστόσο ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα των τροφίμων, ιδίως τις διαδικασίες επεξεργασίας των τροφίμων, π.χ. χρήση γάλακτος στην παρασκευή τυριού. Για τέτοια πρόσθετα, ίσως είναι σκόπιμο να εξεταστεί ο καθορισμός ενός «μέγιστου καταλοίπου συμβατού με την επεξεργασία (προϊόντων διατροφής)» πλέον του καθορισμού των τιμών του MRL.

Υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν απαιτείται ο υπολογισμός του MRL, όπως οι ακόλουθες:

- καμία βιοδιαθεσιμότητα των καταλοίπων και καμία δυσμενής επίδραση στα έντερα του ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένης της μικροχλωρίδας τους,
- πλήρης αποδόμηση σε θρεπτικά συστατικά ή αβλαβείς ουσίες στα είδη στόχους,
- «μη καθορισμένη» ADI λόγω χαμηλής τοξικότητας στα ζώα των δοκιμών,
- η χρήση περιορίζεται αποκλειστικά σε ζωοτροφές για κατοικίδια ζώα,
- όταν μια ουσία έχει επίσης εγκριθεί ως πρόσθετο τροφίμων (2) δεν απαιτείται κανονικά ο υπολογισμός του MRL, εάν το κατάλοιπο ιχνηθέτης είναι κυρίως η μητρική ουσία και αποτελεί ασήμαντο μόνο μέρος της ADI του προσθέτου τροφίμων.

4.3.3 Προτεινόμενη περίοδος αναμονής του προσθέτου

Η περίοδος αναμονής θα καθορισθεί με βάση τα MRL. Ο χρόνος αναμονής περιλαμβάνει την περίοδο μετά την παύση της χορήγησης της προτεινόμενης σύνθεσης του προσθέτου, η οποία είναι απαραίτητη προκειμένου τα επίπεδα καταλοίπων πέσουν κάτω από τα MRL (όριο εμπιστοσύνης 95%).

Για να καθορισθεί η περίοδος αναμονής, ένας μεμονωμένος βρώσιμος ιστός, ο οποίος συχνά αποκαλείται ιστός στόχος, μπορεί να ορισθεί ως υποκατάστατο άλλων.

4.4. Αξιολόγηση της ασφάλειας των εργαζομένων

Οι εργαζόμενοι ενδέχεται να εκτεθούν κυρίως μέσω εισπνοής ή τοπικής έκθεσης κατά την παραγωγή, διακίνηση ή χρήση του προσθέτου π.χ. οι εργαζόμενοι σε γεωργικές εκμεταλλεύσεις ενδέχεται να εκτεθούν κατά την μεταχείριση ή πρόσμειξη του προσθέτου. Παρέχονται πρόσθετες πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο γίνεται η επεξεργασία των ουσιών. Περιλαμβάνεται αξιολόγηση των κινδύνων που αντιμετωπίζουν οι εργαζόμενοι.

Η εμπειρία που αποκτάται στις παραγωγικές εγκαταστάσεις αποτελεί συχνά σημαντική πηγή πληροφοριών για την εκτίμηση των κινδύνων που αντιμετωπίζουν οι εργαζόμενοι από το πρόσθετο καθεαυτό μέσω της ατμόσφαιρας ή της τοπικής έκθεσης. Ιδιαίτερα προβλήματα παρουσιάζουν τα πρόσθετα/ζωοτροφές που υπόκεινται σε επεξεργασία με πρόσθετα ή/και ζωικά περιττώματα τα οποία βρίσκονται ή μπορεί να λάβουν μορφή ξηρής σκόνης και τα πρόσθετα ζωοτροφών τα οποία ενδέχεται να εμφανίσουν αλλεργιογόνο δράση.

4.4.1 Αξιολόγηση τοξικολογικών κινδύνων για την ασφάλεια των εργαζομένων

4.4.1.1 Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα

Παρέχονται στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα επίπεδα της σκόνης στην ατμόσφαιρα δεν αποτελούν κίνδυνο για την υγεία των εργαζομένων. Οι αποδείξεις αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν, όταν είναι απαραίτητο, τα εξής: δοκιμές εισπνοής σε πειραματόζωα, δημοσιευμένα επιδημιολογικά στοιχεία ή/και στοιχεία των ίδιων των αιτούντων για τις εγκαταστάσεις τους ή/και δοκιμές ερεθισμού και ευαισθητοποίησης του αναπνευστικού συστήματος.

4.4.1.2 Επιδράσεις στα μάτια και το δέρμα

Παρέχονται άμεσα στοιχεία από γνωστές ανθρώπινες καταστάσεις, εφόσον υπάρχουν, που αποδεικνύουν την απουσία ερεθισμού ή/και ευαισθητοποίησης. Αυτά θα πρέπει να συμπληρώνονται με αποτελέσματα από έγκυρες δοκιμές σε ζώα για τον ερεθισμό του δέρματος και των ματιών, καθώς και για το δυναμικό ευαισθητοποίησης χρησιμοποιώντας το κατάλληλο πρόσθετο.

4.4.1.3 Συστηματική τοξικότητα

Τα στοιχεία για την τοξικότητα τα οποία παράγονται για τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις ασφάλειας (συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας επανειλημμένης χορήγησης, της μεταλλαξιγένεσης, της καρκινογένεσης και των αναπαραγωγικών δοκιμών) πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση άλλων πτυχών της ασφάλειας των εργαζομένων. Κατά τη διαδικασία αυτή, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι η μόλυνση του δέρματος ή/και η εισπνοή του προσθέτου αποτελούν τις περισσότερο πιθανές οδούς έκθεσης.

4.4.2 Αξιολόγηση της έκθεσης

Παρέχονται πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο η χρήση του προσθέτου ενδέχεται να προκαλέσει έκθεση διαμέσου όλων των οδών - εισπνοή, επαφή με το δέρμα ή κατάποση. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν ποσοτική αξιολόγηση, όταν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, όπως τυπική ατμοσφαιρική συγκέντρωση, δερματική μόλυνση ή κατάποση. Όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμες ποσοτικές πληροφορίες, παρέχονται επαρκείς πληροφορίες ώστε να καθίσταται εφικτή η διενέργεια της κατάλληλης αξιολόγησης της έκθεσης.

4.4.3 Μέτρα για τον έλεγχο της έκθεσης

Χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες της τοξικολογικής μελέτης και της αξιολόγησης έκθεσης, πρέπει να εξάγεται συμπέρασμα σχετικά με τους κινδύνους για την υγεία των χρηστών (γενική τοξικότητα, ερεθισμός ή ευαισθητοποίηση) όταν χρησιμοποιούνται μέτρα για τον έλεγχο της έκθεσης, τα οποία είναι εύλογα ανάλογα με τις περιστάσεις. Εάν ο κίνδυνος είναι απαράδεκτος, πρέπει να ληφθούν προληπτικά μέτρα για τον έλεγχο ή την εξάλειψη

(1) Προτεινόμενος υπολογισμός [500 g κρέας (αποτελούμενο από 300 g μυς, 100 g συκώτι, 50 g νεφρό, 50 g λιπαρά) ή 500 g πουλερικό (αποτελούμενο από 300 g μυς, 100 g συκώτι, 10 g νεφρό, 90 g λιπαρά) ή 300 g ψάρι] - 1500 g γάλα - 100 g αυγά).

(2) Σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΑΧΣ 815/1990 (ΦΕΚ 104 Β΄/91)

της έκθεσης. Οι προτιμώμενες λύσεις είναι η αλλαγή της σύνθεσης του προϊόντος ή η τροποποίηση των μεθόδων παραγωγής, χρήσης ή/και διάθεσης του προσθέτου. Η χρήση ατομικών μέσων προστασίας πρέπει να θεωρείται μόνο ως το ύστατο μέτρο για την προστασία έναντι οποιουδήποτε υπολειμματικού κινδύνου εφόσον έχουν ήδη ληφθεί μέτρα ελέγχου.

4.5 Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

Η μελέτη των περιβαλλοντικών επιπτώσεων των προσθέτων στις ζωοτροφές είναι σημαντική δεδομένου ότι η χορήγηση των προσθέτων στις ζωοτροφές διενεργείται συνήθως για μεγάλο χρονικό διάστημα (ακόμη και εφ΄ όρου ζωής), ότι μεγάλες ομάδες ζώων ενδέχεται να εμπλέκονται σε αυτήν και ότι πολλά πρόσθετα παρουσιάζουν μικρή απορρόφηση και κατά συνέπεια αποβάλλονται σε μεγάλο βαθμό ανέπαφα. Εντούτοις σε ορισμένες περιπτώσεις η ανάγκη περιβαλλοντικής αξιολόγησης ενδέχεται να είναι περιορισμένη. Ο καθορισμός αυστηρών κανόνων στις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές δεν είναι σκόπιμος. Προκειμένου να διευκολυνθεί η περιβαλλοντική εκτίμηση ενός προσθέτου ζωοτροφών, πρέπει να ακολουθείται μια κλιμακωτή προσέγγιση (βλέπε δενδροδιάγραμμα αποφάσεων), κατά την οποία μπορούν αρχικά να προσδιορισθούν με σαφήνεια τα πρόσθετα για τα οποία δεν απαιτείται η διενέργεια περαιτέρω δοκιμών. Για άλλα πρόσθετα απαιτείται δεύτερο στάδιο μελετών (στάδιο ΙΙ Α) για την παροχή πρόσθετων πληροφοριών, βάσει των οποίων περαιτέρω μελέτες (στάδιο ΙΙ Β) ενδέχεται να θεωρηθούν απαραίτητες. Οι μελέτες, εφόσον απαιτούνται, πρέπει να εκπονούνται σύμφωνα με το Π.Δ. 329/1983 (ΦΕΚ 118 Α΄/8.9.1983) όπως ισχύει.

4.5.1 Αξιολόγηση στο στάδιο Ι

Σκοπός της αξιολόγησης στο στάδιο Ι είναι να διαπιστωθεί, βάσει κυρίως των στοιχείων που έχουν ήδη εξαχθεί για άλλους σκοπούς, εάν ένα πρόσθετο ή οι μεταβολίτες του ενδέχεται ή όχι να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στο περιβάλλον.

Το πρόσθετο μπορεί να εξαιρεθεί από την αξιολόγηση στο στάδιο ΙΙ, σύμφωνα με ένα από τα δύο ακόλουθα κριτήρια:

α) Η χημική φύση και οι βιολογικές επιδράσεις του προσθέτου καθώς και η χρήση του υποδεικνύουν ότι οι επιπτώσεις θα είναι αμελητέες: δηλαδή, όταν το πρόσθετο ή/και ο (οι) κύριος(-οι) (άνω του 20% του συνόλου των καταλοίπων στα περιττώματα) μεταβολίτης(-τες) είναι:

- φυσιολογικές /φυσικές ουσίες (π.χ. βιταμίνη ή μεταλλικά άλατα) που δεν θα αλλοιώσουν την συγκέντρωση στο περιβάλλον, εκτός εάν υπάρχει προφανής λόγος ανησυχίας (π.χ. χαλκός),
- πρόσθετα που προορίζονται για ζώα συντροφιάς (εκτός από άλογα).

β) Η χειρότερη περίπτωση προβλεπόμενης περιβαλλοντικής συγκέντρωσης (PEC) είναι τόσο χαμηλή ώστε δεν προκαλεί καμία ανησυχία.

Η χειρότερη περίπτωση PEC για το έδαφος είναι πιθανό να δημιουργείται όταν η κόπρος που παράγεται κατά τη διάρκεια της μέγιστης απέκκρισης των κύριων συστατικών των καταλοίπων (το πρόσθετο ή/και οι κύριοι μεταβολίτες του) εξαπλώνεται στο έδαφος. Η PEC πρέπει να υπολογίζεται για κάθε βασικό συστατικό των καταλοίπων στην κοπριά και για κάθε περιβαλλοντικό σύστημα για το οποίο δημιουργούνται ανησυχίες. Όσον αφορά το έδαφος, εάν η PEC δεν υπερβαίνει τα 100 μg/kg για το άθροισμα των κύριων συστατικών των καταλοίπων στην κόπρο, ή εάν τα κύρια συστατικά των καταλοίπων στην κοπριά αποσυντίθενται εύκολα (χρόνος αποσύνθεσης DT 50 < 30 ημέρες) (στην περίπτωση που τα στοιχεία αυτά είναι διαθέσιμα) σε φυσικά συστατικά ή σε συγκεντρώσεις μικρότερες από 100 μg/kg, ή εάν η PEC στο έδαφος (βάθος 5 cm) είναι μικρότερη από 10 μg/kg, τότε δεν απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση.

Η χειρότερη περίπτωση PEC για το νερό μπορεί να προκύψει είτε από άμεση μεταφορά ή έκχυση ζωοτροφής ή περιττωμάτων που περιέχουν το πρόσθετο ή τους μεταβολίτες τους σε υδάτινα σώματα, ή από τη διήθηση υλικού που βρίσκεται στα περιττώματα ή το έδαφος στα υπόγεια ύδατα. Εάν η PEC για τη μόλυνση των υδάτινων σωμάτων ή των υπόγειων υδάτων έχει υπολογιστεί με αξιόπιστο τρόπο σε τιμή μικρότερη από 0,1 μg ανά λίτρο, τότε δεν απαιτείται αξιολόγηση των περιβαλλοντικών επιπτώσεων του προσθέτου στο υδάτινο σύστημα στην φάση ΙΙ Α.

Εάν ο αιτών δεν μπορεί αποδείξει ότι το προτεινόμενο πρόσθετο εμπίπτει σε μία από αυτές τις κατηγορίες εξαιρέσεων, ή όταν το πρόσθετο απελευθερώνεται άμεσα στο περιβάλλον (π.χ. υδατοκαλλιέργεια), τότε κανονικά απαιτείται αξιολόγηση στο στάδιο ΙΙ.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΠΡΟΣΘΕΤΑ ΖΩΟΤΡΟΦΩΝ

Δενδροδιάγραμμα σταδίου Ι

Το πρόσθετο είναι φυσιολογική/φυσική ουσία αποδεδειγμένης ασφάλειας (π.χ. βιταμίνη, ορισμένα μεταλλικά)

ΝΑΙ → STOP

ΟΧΙ

Τα ζώα στόχοι είναι μόνο ζώα συντροφιάς

ΝΑΙ → STOP

ΟΧΙ

Το πρόσθετο θα εισέλθει άμεσα στο περιβάλλον (π.χ. υδατοκαλλιέργειες)

ΝΑΙ → **ΣΤΑΔΙΟ ΙΙ**

ΟΧΙ

Το πρόσθετο (ή οι κύριοι μεταβολίτες του) που εντοπίζεται στην κόπρο > 100 μg/Kg

ΟΧΙ → STOP

ΝΑΙ

Παρατηρείται γρήγορη αποσύνθεση μετά την εξάπλωση της κόπρου (DT 50<30 ημέρες)

ΝΑΙ → STOP

ΟΧΙ

PEC στα υπόγεια ύδατα > 0,1 μg/1
ή PEC στο έδαφος > 10 μg/Kg

ΟΧΙ → STOP

ΝΑΙ

ΣΤΑΔΙΟ ΙΙ

4.5.2 Αξιολόγηση στο στάδιο ΙΙ

Η αξιολόγηση στο στάδιο ΙΙ περιλαμβάνει δύο μέρη: το στάδιο ΙΙ Α και το στάδιο ΙΙ Β.

Αξιολογείται το δυναμικό βιοσυσσώρευσης του προσθέτου ή/και των κύριων μεταβολιτών του και η επιρροή του στο προβλεπόμενο όριο ασφαλείας. Η βιοσυσσώρευση δεν θεωρείται εν δυνάμει σημαντική, όταν π.χ. Kow (συντελεστής κατανομής) < 3. Εάν δεν είναι δυνατόν να επιτευχθούν αυτά τα όρια ασφαλείας, τότε θα χρειασθεί η διενέργεια των κατάλληλων μελετών στο στάδιο ΙΙ Β.

4.5.2.1 Στάδιο ΙΙ Α

Ο σκοπός της αξιολόγησης στο στάδιο ΙΙ Α είναι να εντοπισθούν οι κίνδυνοι για το περιβάλλον με τους εξής τρόπους:

- επεξεργασία του υπολογισμού της (των) PEC,
- προσδιορισμός της σχέσης μεταξύ της έκθεσης, των επιπέδων του προσθέτου ή/και των κύριων μεταβολιτών και των βραχυχρόνιων δυσμενών επιπτώσεων σε σχετικά υποκατάστατα ζωικά και φυτικά είδη για τα περιβαλλοντικά συστήματα στα οποία παρουσιάζονται προβλήματα,
- προσδιορισμός των τιμών της προβλεπόμενης συγκέντρωσης άνευ επιπτώσεων (PNEC) βάσει των αποτελεσμάτων αυτών.

Για τον προσδιορισμό του κινδύνου, συνιστάται η εφαρμογή της ακόλουθης διαδοχικής διαδικασίας:

α. Εάν η σχετική διαδικασία δεν έχει ήδη ολοκληρωθεί στο στάδιο Ι, πρέπει να υπολογισθούν οι PEC με μεγαλύτερη ακρίβεια για κάθε περιβαλλοντικό σύστημα στο οποίο παρουσιάζονται προβλήματα. Κατά την εξακρίβωση του υπολογισμού της PEC πρέπει να ληφθούν υπόψη τα εξής:

- η συγκέντρωση του προσθέτου ή/και των κύριων μεταβολιτών του στην κόπρο μετά από χορήγηση του προσθέτου σε ζώα στο προτεινόμενο δοσολογικό επίπεδο. Ο υπολογισμός αυτός πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις ποσότητες των περιττωμάτων και τις τιμές της δοσολογίας,
- η πιθανή αραίωση του αποβαλλόμενου υλικού που σχετίζεται με το πρόσθετο λόγω της φυσιολογικής πρακτικής επεξεργασίας και αποθήκευσης της κόπρου πριν την απόθεσή της στο χώμα,
- η προσρόφηση/εκρόφηση του προσθέτου και των μεταβολιτών του στο έδαφος, η παραμονή των καταλοίπων στο έδαφος (DT50 and DT90), ίζημα στην περίπτωση της υδατοκαλλιέργειας,
- άλλοι παράγοντες, όπως φωτόλυση, υδρόλυση, εξάτμιση, αποσύνθεση σε ιζηματικά συστήματα στο έδαφος και το νερό, αραίωση μέσω άροσης κ.λ.π.

Για τους σκοπούς της αξιολόγησης κινδύνων στο επίπεδο ΙΙ Α πρέπει να υιοθετηθεί η υψηλότερη τιμή της PEC που λαμβάνεται με τους υπολογισμούς αυτούς για κάθε περιβαλλοντικό σύστημα στο οποίο παρουσιάζονται προβλήματα.

Εάν προβλεφθεί σε σταθερή κατάσταση μια υψηλή παραμονή στο έδαφος (DT90 > 1 έτος) σε συγκεντρώσεις πάνω από 10g/kg εδάφους, ενδέχεται να χρειαστεί αξιολόγηση στο επίπεδο ΙΙ Β.

β. Στη συνέχεια, πρέπει να προσδιοριστούν τα επίπεδα που προκαλούν σοβαρές βραχυχρόνιες δυσμενείς επιδράσεις για διάφορα τροφικά επίπεδα στα περιβαλλοντικά συστήματα στα οποία παρουσιάζονται προβλήματα (έδαφος, νερό). Οι δοκιμές αυτές πρέπει να ακολουθούν τις κατευθυντήριες γραμμές του ΟΟΣΑ(1) ή άλλες παρόμοιες αναγνωρισμένες κατευθυντήριες γραμμές. Οι κατάλληλες δοκιμές για το χερσαίο περιβάλλον περιλαμβάνουν: τοξικότητα στους γαιοσκώληκες (50% θανατηφόρος συγκέντρωση, τιμή LC50), φυτοτοξικότητα (50% αποτελεσματική συγκέντρωση, τιμή EC50) σε χερσαία φυτά, επιδράσεις στους μικροοργανισμούς του εδάφους (π.χ. EC50 για επιδράσεις στη μεθανογένεση και τη δέσμευση αζώτου). Για το υδάτινο περιβάλλον: ιχθείς, μελέτη LC50 96 ωρών, Daphnia magna: μελέτη EC50 48 ωρών, φύκια: μελέτη LC50 και μελέτη τοξικότητας για τους ιζηματικούς οργανισμούς.

γ. Για κάθε περιβαλλοντικό σύστημα στο οποίο παρουσιάζονται προβλήματα, υπολογίζεται η προβλεπόμενη συγκέντρωση άνευ επιπτώσεων (PNEC). Αυτή παράγεται κανονικά λαμβάνοντας τη χαμηλότερη παρατηρούμενη τιμή (δηλαδή: το αποτέλεσμα στο πιο ευαίσθητο είδος) για μια δυσμενή συνέπεια στις παραπάνω δοκιμές οικοτοξικότητας και διαιρώντας με συντελεστή ασφάλειας τουλάχιστον 100, ανάλογα με τον δείκτη και τον αριθμό των χρησιμοποιούμενων ειδών δοκιμής.

δ. Οι υπολογιζόμενες τιμές PEC και PNEC πρέπει να συγκρίνονται. Η αποδεκτή αναλογία της τιμής PEC προς την τιμή PNEC θα εξαρτηθεί από τη φύση του αποτελέσματος της δοκιμής που χρησιμοποιείται για να προσδιορισθεί η PNEC. Κανονικά, θα κυμαίνεται μεταξύ 1 και 0,1. Εάν προκύψουν σημαντικά χαμηλότερες αναλογίες από αυτές, δεν είναι πιθανόν να χρειάζεται η διενέργεια περαιτέρω δοκιμών οικοτοξικότητας, εκτός εάν αναμένεται βιοσυσσώρευση. Αντιστρόφως, οι υψηλές αναλογίες θα απαιτήσουν τη διενέργεια ορισμένων δοκιμών στο στάδιο ΙΙ Β.

4.5.2.2. Στάδιο ΙΙ Β (λεπτομερέστερες τοξικολογικές μελέτες)

Για εκείνα τα πρόσθετα για τα οποία, μετά την αξιολόγηση στο στάδιο ΙΙ Α, παραμένουν αμφιβολίες όσον αφορά τις περιβαλλοντικές τους επιπτώσεις, απαιτούνται λεπτομερέστερες μελέτες για τις επιδράσεις τους στα βιολογικά είδη εντός των περιβαλλοντικών συστημάτων για τα οποία οι μελέτες του σταδίου ΙΙ Α υποδεικνύουν την ύπαρξη πιθανών προβλημάτων. Στην περίπτωση αυτή απαιτούνται περαιτέρω δοκιμές προκειμένου να προσδιορισθούν οι χρόνιες και ιδιάζουσες επιδράσεις, στα σχετικά ζωικά, φυτικά και μικροβιακά είδη. Η αξιολόγηση της τιμής της PEC στο στάδιο ΙΙ Α είχε ενδεχομένως υπερεκτιμηθεί. Για να αποδειχθεί κάτι τέτοιο ίσως είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μετρήσεων των περιβαλλοντικών συγκεντρώσεων και της παραμονής του προσθέτου ή/και των κύριων μεταβολιτών του σε συνθήκες πραγματικής χρήσης.

Οι κατάλληλες δοκιμές οικοτοξικότητας περιγράφονται σε αρκετές δημοσιεύσεις, π.χ. στις κατευθυντήριες γραμμές του ΟΟΣΑ. Ενδέχεται να χρειασθεί η μελέτη τριών κατηγοριών περιβαλλοντικών ειδών: ζώα, φυτά και μικροοργανισμοί. Η προσεκτική επιλογή παρόμοιων δοκιμών είναι απαραίτητη προκειμένου να εξασφαλισθεί η καταλληλότητά τους για την περίπτωση κατά την οποία το πρόσθετο ή/και οι μεταβολίτες του μπορεί να απελευθερωθούν και να διασκορπιστούν στο περιβάλλον.

Η αξιολόγηση των επιπτώσεων στο χερσαίο σύστημα μπορεί να περιλαμβάνει:

- Μελέτη των υποθανατηφόρων επιπτώσεων στους γαιοσκώληκες, περαιτέρω μελέτες για τις επιπτώσεις στη μι-

(1) Κατευθυντήριες γραμμές του ΟΟΣΑ για τη διεξαγωγή δοκιμών σε χημικές ουσίες.

κροχλωρίδα του εδάφους, δοκιμές φυτοτοξικότητας σε ένα φάσμα φυτικών ειδών μεγάλης οικονομικής σημασίας, μελέτες αγρωστωδών ασπόνδυλων συμπεριλαμβανομένων εντόμων και άγριων πτηνών.

- Σημείωση: η ξεχωριστή αξιολόγηση της τοξικότητας των θηλαστικών ενδέχεται να μην είναι απαραίτητη, καθώς η πτυχή αυτή είναι πιθανόν να έχει εξεταστεί στο πλαίσιο δοκιμών τοξικότητας στα θηλαστικά οι οποίες διενεργήθηκαν προκειμένου να προσδιοριστεί η ADI.

Η αξιολόγηση των επιπτώσεων στο υδάτινο σύστημα μπορεί να περιλαμβάνει:

- Δοκιμές χρόνιας τοξικότητας στους πιο ευαίσθητους υδρόβιους οργανισμούς που εντοπίστηκαν στην αξιολόγηση της φάσης ΙΙ Α, π.χ.: η δοκιμή κατά το πρώιμο στάδιο ζωής των ιχθύων, η δοκιμή αναπαραγωγής της Daphnia, δοκιμές 72 ωρών σε φύκια και μελέτη βιοσυσσώρευσης.

- Όταν δεν είναι δυνατός ο υπολογισμός ενός κατάλληλου περιθωρίου ασφαλείας μεταξύ των τιμών της PEC και της PNEC, πρέπει να περιλαμβάνονται αποτελεσματικά μέτρα άμβλυνσης για τον περιορισμό των περιβαλλοντικών επιπτώσεων.

5. Κεφάλαιο V: Υπόδειγμα μονογραφίας

5.1 Ταυτότητα του προσθέτου

5.1.1. Προτεινόμενες εμπορικές ονομασίες

5.1.2 Τύπος προσθέτου ανάλογα με τη βασική εφαρμογή του. Κάθε άλλη χρήση της δραστικής ουσίας πρέπει να προσδιορίζεται.

5.1.3 Ποιοτική και ποσοτική σύσταση (δραστική ουσία, άλλα συστατικά, ξένες προσμίξεις, αποκλίσεις από παρτίδα σε παρτίδα). Σε περίπτωση που η δραστική ουσία αποτελεί μείγμα δραστικών συστατικών, τα οποία διακρίνονται σαφώς μεταξύ τους, τα κύρια συστατικά περιγράφονται ξεχωριστά και δίδονται οι αναλογίες του μείγματος.

5.1.4 Φυσική κατάσταση, κατανομή μεγέθους σωματιδίων, σχήμα σωματιδίων, πυκνότητα, φαινόμενη πυκνότητα. Για τα υγρά: ιξώδες, επιφανειακή τάση.

5.1.5 Μέθοδος παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης κάθε ειδικής κατεργασίας.

5.2 Χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας

5.2.1 Κοινόχρηστη ονομασία, χημική ονομασία κατά την ονοματολογία IUPAC, άλλες διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες και συντομογραφίες. Αριθμός CAS (Chemical Abstract Service Number).

5.2.2 Συντακτικός τύπος, μοριακός τύπος και μοριακό βάρος. Ποιοτική και ποσοτική σύσταση των κυριοτέρων συστατικών, μικροβιακή καταγωγή (ονομασία και τόπος της συλλογής της καλλιέργειας όπου έχει κατατεθεί το στέλεχος), εάν η δραστική ουσία αποτελεί προϊόν ζύμωσης.

5.2.3 Καθαρότητα

Ποιοτική και ποσοτική σύσταση των δραστικών ουσιών, των συνοδευτικών προσμείξεων και των τοξικών ουσιών, επιβεβαίωση της απουσίας οργανισμών παραγωγής.

5.2.4 Σχετικές ιδιότητες

Φυσικές ιδιότητες των χημικώς καθορισμένων ουσιών: σταθερά διαστάσεως, pKa, ηλεκτροστατικές ιδιότητες, σημείο τήξεως, σημείο ζέσεως, πυκνότητα, τάση ατμών, διαλυτότητα στο νερό και στους οργανικούς διαλύτες, Kow και Koc φάσματα μάζας και απορρόφησης, στοιχεία LMR, πιθανά ισομερή κάθε άλλες σχετικές φυσικές ιδιότητες.

5.3 Φυσικοχημικές, τεχνολογικές και βιολογικές ιδιότητες του προσθέτου

5.3.1 Σταθερότητα του προσθέτου κατά την έκθεση σε ατμοσφαιρικούς παράγοντες όπως φως, θερμοκρασία, pH, υγρασία και οξυγόνο. Προτεινόμενη διάρκεια ζωής.

5.3.2 Σταθερότητα κατά την παρασκευή προμειγμάτων και ζωοτροφών, ιδίως σταθερότητα σε προβλεπόμενες συνθήκες επεξεργασίας (θερμότητα, υγρασία, πίεση/διάτμηση και χρόνος). Ενδεχόμενα προϊόντα αποσύνθεσης ή διάσπασης.

5.3.3 Σταθερότητα κατά τη διατήρηση των προμειγμάτων και των επεξεργασμένων ζωοτροφών υπό καθορισμένες συνθήκες. Προτεινόμενη διάρκειας ζωής.

5.3.4 Άλλες κατάλληλες φυσικοχημικές, τεχνολογικές ή βιολογικές ιδιότητες, όπως η διαλυτότητα υπό ευνοϊκές συνθήκες, προκειμένου να παραχθούν και διατηρηθούν ομοιογενή μείγματα στα προμείγματα και τις ζωοτροφές, αντισκονιακές και αντιστατικές ιδιότητες, διαλυτότητα στα υγρά.

5.4 Μέθοδοι ελέγχου

5.4.1 Περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των κριτηρίων που αναφέρονται στα σημεία 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3, και 2.3.4.

5.4.2 Περιγραφή των μεθόδων ποιοτικής και ποσοτικής ανάλυσης για τον προσδιορισμό του κατάλοιπου ιχνηθέτη της δραστικής ουσίας σε ιστούς στόχους και ζωικά προϊόντα.

5.4.3 Εάν οι εν λόγω μέθοδοι έχουν δημοσιευθεί, ενδέχεται να αρκεί η αναφορά της σχετικής βιβλιογραφίας. Στην περίπτωση αυτή, παρέχονται τα αντίστοιχα αντίτυπα.

5.4.4 Πληροφορίες για τις βέλτιστες συνθήκες αποθήκευσης για τα πρότυπα αναφοράς.

5.5 Βιολογικές ιδιότητες του προσθέτου

5.5.1. Για τα κοκκιδιοστατικά και τις άλλες φαρμακευτικές ουσίες, ένδειξη της προφυλακτικής δράσης (π.χ. νοσηρότητα, θνησιμότητα, αριθμός ωοκύστεων και έκταση αλλοιώσεων).

5.5.2. Για τα ζωοτεχνικά πρόσθετα εκτός εκείνων που παρατίθενται στο σημείο 5.5.1 πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τις επιδράσεις στην πρόσληψη τροφής, το σωματικό βάρος, την απόδοση της ζωοτροφής, την ποιότητα και την αποδοτικότητα του προϊόντος και κάθε άλλη παράμετρο ή όφελος για το ζώο, το περιβάλλον, τον παραγωγό ή τον καταναλωτή.

5.5.3. Για τα τεχνολογικά πρόσθετα, σχετικές τεχνολογικές επιδράσεις.

5.5.4. Οποιεσδήποτε δυσμενείς επιπτώσεις, αντενδείξεις ή προειδοποιήσεις, (ζώο στόχος, καταναλωτής, περιβάλλον), συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών αλληλεπιδράσεων, με την αιτιολογία τους. Κάθε ADI ή MRL που υπολογίζονται για άλλες χρήσεις της δραστικής ουσίας πρέπει να αναφέρονται.

5.6 Λεπτομέρειες των ποσοτικών και ποιοτικών καταλοίπων σε ιστούς στόχους, εφόσον υπάρχουν, τα οποία βρέθηκαν σε προϊόντα ζωικής προέλευσης σύμφωνα με τη μελετώμενη χρήση του προσθέτου.

5.7 Αναφέρονται, κατά περίπτωση, η ADI, τα προσδιοριζόμενα MRL και η περίοδος αναμονής

5.8 Άλλα κατάλληλα χαρακτηριστικά για την ταυτοποίηση του προσθέτου

5.9 Όροι χρήσης

5.10 Ημερομηνία

6. Κεφάλαιο VI: Υπόδειγμα σημείωσης ταυτοποίησης

1. Ταυτότητα του προσθέτου

1.1 Τύπος προσθέτου
1.2 Φυσική κατάσταση
1.3 Ποιοτική και ποσοτική σύσταση
1.4 Μέθοδος ανάλυσης του προσθέτου και των καταλοίπων
1.5 Κοινοτικός αριθμός καταχώρισης (αριθμός ΕΚ)
1.6 Συσκευασία
2. Χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας
2.1 Κοινόχρηστη ονομασία, χημική ονομασία, αριθμός CAS
- Κοινόχρηστη ονομασία
- Χημική ονομασία (IUPAC)
- Αριθμός CAS
2.2 Εμπειρικός τύπος
3. Φυσικοχημικές, τεχνολογικές και βιολογικές ιδιότητες του προσθέτου
3.1 Σταθερότητα προσθέτου
3.2 Σταθερότητα κατά την παρασκευή των προμειγμάτων και των ζωοτροφών
3.3 Σταθερότητα κατά την αποθήκευση των προμειγμάτων και των ζωοτροφών
3.4 Άλλες ιδιότητες
4. Όροι χρήσης
4.1 Είδη ή κατηγορίες ζώων, μέγιστη ηλικία εάν προσδιορίζεται
4.2 Ελάχιστη και μέγιστη περιεκτικότητα σε ζωοτροφές
4.3 Αντενδείξεις, αλληλεπιδράσεις
4.4 Προειδοποιήσεις
5. Υπεύθυνος για την κυκλοφορία στο εμπόριο
5.1 Όνομα
5.2 Διεύθυνση
5.3 Αριθμός καταχώρισης
6. Κατασκευαστής
6.1 Όνομα
6.2 Διεύθυνση
6.3 Αριθμός έγκρισης ή αριθμός καταχώρισης που δόθηκε στην επιχείρηση ή τον μεσάζοντα.
7. Ημερομηνία

7. Κεφάλαιο VII: Ανανέωση της έγκρισης πρόσθετων, η έγκριση των οποίων συνδέεται με κάποιον υπεύθυνο για την κυκλοφορία τους στο εμπόριο

1. Γενικά

Καταρτίζεται ενημερωμένος φάκελος και μονογραφία, σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές, και παρέχεται κατάλογος με όλες τις παραλλαγές οποιουδήποτε τύπου από τη χορήγηση της έγκρισης για τη θέση σε κυκλοφορία, ή την τελευταία ανανέωση.

Η προσαρμογή της μονογραφίας και του αρχείου ασφαλείας, έτσι ώστε να περιλαμβάνει όλες τις νέες πληροφορίες για το πρόσθετο, ή εκείνες που απαιτούνται επί του παρόντος ως αποτέλεσμα αλλαγών στις κατευθυντήριες γραμμές, πρέπει να επιβεβαιώνεται.

Πρέπει επίσης να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις χορηγηθείσες εγκρίσεις σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς και για τον όγκο των πωλήσεων.

2. Ταυτότητα της δραστικής ουσίας και του προσθέτου

Προσκομίζονται στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι το πρόσθετο δεν έχει υποστεί μεταβολές, ή ότι δεν έχει αλλοιωθεί η σύνθεση, η καθαρότητα ή η δράση του σε σχέση με το εγκεκριμένο πρόσθετο. Κάθε αλλαγή στην παραγωγική διαδικασία πρέπει να αναφέρεται.

3. Αποτελεσματικότητα

Προσκομίζονται στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι το πρόσθετο διατηρεί την επικαλούμενη αποτελεσματικότητα του υπό τις συνθήκες ζωικής παραγωγής που επικρατούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση κατά την υποβολή της αίτησης για ανανέωση της έγκρισης. Σε αυτές περιλαμβάνεται αναφορά της γενικής εμπειρίας από τη χρήση του προσθέτου και την παρακολούθηση της απόδοσής του.

4. Μικροβιολογία

Ιδιαίτερη προσοχή θα αποδίδεται στην πιθανή ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε αντιμικροβιακά κατά τη μακροχρόνια χρήση σε πραγματικές συνθήκες. Οι δοκιμές πρέπει, επομένως, να διενεργούνται υπό πραγματικές συνθήκες σε αγροκτήματα, όπου γινόταν τακτικά χρήση του προσθέτου για το μέγιστο δυνατό χρονικό διάστημα. Επιλεγμένα εντερικά βακτηρίδια χρησιμοποιούνται ως οργανισμοί δοκιμής και η επιλογή αυτή περιλαμβάνει σχετικούς ενδογενείς και εξωγενείς gram θετικούς, καθώς και gram αρνητικούς οργανισμούς.

Εάν οι δοκιμές δείξουν αλλαγή στο επίπεδο ανθεκτικότητας σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, τα ανθεκτικά βακτηρίδια πρέπει να εξετάζονται για διασταυρούμενη αντοχή στα σχετικά αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών στον άνθρωπο και τα ζώα. Σημαντικότερα είναι τα αντιβιοτικά που ανήκουν στην ίδια ομάδα με το πρόσθετο, αλλά και άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στη δοκιμή.

Τα αποτελέσματα των κατάλληλων προγραμμάτων παρακολούθησης πρέπει να αναφέρονται.

5. Ασφάλεια

Προσκομίζονται στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι, σύμφωνα με τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις, το πρόσθετο παραμένει ασφαλές εφόσον τηρούνται οι εγκεκριμένες συνθήκες για τα είδη στόχους, τους καταναλωτές, τους εργαζόμενους και το περιβάλλον. Υποβάλλεται ενημέρωση ασφαλείας για την περίοδο από την χορήγηση της έγκρισης για τη θέση σε κυκλοφορία ή την τελευταία ανανέωση της μαζί με τις ακόλουθες πληροφορίες:

- εκθέσεις για τις δυσμενείς επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων των ατυχημάτων (προηγουμένως άγνωστες επιπτώσεις, σοβαρές επιπτώσεις κάθε τύπου, συχνότητα γνωστών επιπτώσεων) για τα ζώα στόχους, τους εργαζόμενους και το περιβάλλον. Η έκθεση για τις δυσμενείς επιπτώσεις πρέπει να περιλαμβάνει τη φύση της επίπτωσης, τον αριθμό των προσβαλλόμενων ατόμων/οργανισμών, το αποτέλεσμα, τις συνθήκες χρήσης και αξιολόγηση αιτιότητας,
- εκθέσεις σχετικά με προηγουμένως άγνωστες αλληλεπιδράσεις και επαναμολύνσεις,
- στοιχεία από την παρακολούθηση των καταλοίπων κατά περίπτωση,
- κάθε άλλη πληροφορία σχετικά με την ασφάλεια του προσθέτου.

Η μη παροχή πρόσθετων πληροφοριών για κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες πρέπει να αιτιολογείται σαφώς.

8. Κεφάλαιο VIII: Νέα αίτηση που βασίζεται στην πρώτη έγκριση που χορηγήθηκε σε πρόσθετο η έγκριση του οποίου συνδέεται με κάποιον υπεύθυνο για την κυκλοφορία τους στο εμπόριο

Εφόσον η αξιολόγηση των στοιχείων που υποβλήθηκαν για τη χορήγηση της αρχικής έγκρισης θεωρείται αξιόπιστη, ένας φάκελος που καταρτίζεται σε σχέση με παλαιότερη αίτηση δυνάμει του άρθρου 9Γ παράγραφος 3 της

υπουργικής απόφασης 332792/2001 (ΦΕΚ 875 Β΄/ 9.7.2001).

Ένα πρόσθετο μπορεί να θεωρηθεί παρόμοιο για το σκοπό αυτό, εφόσον η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση και η καθαρότητα των δραστικών και αδρανών συστατικών παρουσιάζουν βασικές ομοιότητες, η παρασκευή είναι ίδια και οι συνθήκες χρήσης παρόμοιες.

Για τέτοια προϊόντα δεν απαιτείται, κανονικά, η επανάληψη των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών και των μελετών αποτελεσματικότητας και είναι δυνατή η υποβολή συνοπτικής αίτησης. Η αίτηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει εκθέσεις εμπειρογνωμόνων.

- Απαιτείται η υποβολή του κεφαλαίου ΙΙ συμπληρωμένου, και μιας πλήρους μονογραφίας.

- Πρέπει να παρέχονται στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι το εύρος προδιαγραφών των φυσικών και χημικών χαρακτηριστικών του προσθέτου είναι βασικά παρόμοιο με εκείνο του εγκεκριμένου προϊόντος.

- Πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι οι πρόσθετες επιστημονικές γνώσεις που περιλαμβάνονται στη διαθέσιμη βιβλιογραφία για το πρόσθετο δεν έχουν μεταβάλλει την αρχική αξιολόγηση αποτελεσματικότητας μετά τη χορήγηση της έγκρισης για τη θέση σε κυκλοφορία του αρχικού προσθέτου.

- Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να αποδίδεται στην πιθανή ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε αντιμικροβιακά κατά τη μακροχρόνια χρήση της δραστικής ουσίας σε πραγματικές συνθήκες. Οι δοκιμές πρέπει, επομένως, να διενεργούνται υπό πραγματικές συνθήκες σε αγροκτήματα, στα οποία γινόταν τακτικά χρήση της δραστικής ουσίας για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Επιλεγμένα εντερικά βακτηρίδια χρησιμοποιούνται ως οργανισμοί δοκιμής, και η επιλογή αυτή περιλαμβάνει σχετικούς ενδογενείς και εξωγενείς gram θετικούς, καθώς και gram αρνητικούς οργανισμούς.

- Εάν οι δοκιμές δείξουν αλλαγή στο επίπεδο ανθεκτικότητας σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές, τα ανθεκτικά βακτηρίδια πρέπει να εξετάζονται για διασταυρούμενη αντοχή στα σχετικά αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών στον άνθρωπο και τα ζώα. Πιο σημαντικά είναι τα αντιβιοτικά που ανήκουν στην ίδια ομάδα με το πρόσθετο, αλλά και άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στη δοκιμή.

- Προσκομίζονται στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι, σύμφωνα με τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις που περιλαμβάνονται στη διαθέσιμη βιβλιογραφία, το πρόσθετο παραμένει ασφαλές στο πλαίσιο των εγκεκριμένων συνθηκών για τα είδη στόχους, τους καταναλωτές, τους εργαζόμενους και το περιβάλλον.

- Η συμμόρφωση της περιόδου αναμονής με το MRL πρέπει να εξετάζεται.

ΜΕΡΟΣ ΙΙ
ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΕΝΖΥΜΑ (1)

Άρθρο 3
(Άρθρο 2 Οδηγίας 2001/79/ΕΚ)
Έναρξη ισχύος

Η παρούσα απόφαση αρχίζει να ισχύει από την 1η Ιανουαρίου 2002.

Η παρούσα απόφαση να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 20 Μαΐου 2002

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ	ΥΦΥΠ. ΓΕΩΡΓΙΑΣ
ΝΙΚ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΑΚΗΣ	**Φ. ΧΑΤΖΗΜΙΧΑΛΗΣ**

(1) Βλέπε Υπουργική Απόφαση 366527/1996 (ΦΕΚ 1102 Β΄/ 6.12.1996).

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ